

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State**

Autores: Matt Arents, MD; Eric Yim, MD; Lindy Klaff, MD; et al.

Publicado em: JAMA. Published online March 19, 2020

DOI: 10.1001/jama.2020.4326

Características e Resultados de 21 Pacientes Criticamente Doentes com COVID-19 no Estado de Washington

O novo coronavírus 2 associado à síndrome respiratória aguda grave/SARS (SARS-CoV-2) e a doença que causa, doença coronavírus 2019 (COVID-19), são uma emergente ameaça à saúde. Até fevereiro de 2020, a maioria dos casos foram descritos fora do sistema de saúde dos EUA. Uma das primeiras mortes nos EUA foi relatada no Hospital Evergreen em Kirkland, Washington. Nas semanas seguintes, diversos casos de COVID-19 foram identificados na comunidade adjacente e tratados no Hospital Evergreen. A maioria foi atribuída a transmissão nos EUA, e a grande parte associada a exposições em uma clínica de repouso especializada.

Nesta série de casos, nós descrevemos a apresentação clínica, características e resultados nos casos de COVID-19, admitidos na unidade de tratamento intensivo (UTI) do Hospital Evergreen, para informar outros clínicos tratando pacientes criticamente doentes com COVID-19.

Metodologia

Foram incluídos pacientes com infecção SARS-CoV-2 confirmada (resultado positivo no teste da cadeia de reações da polimerase (PCR) a partir de amostra da nasofaringe), admitidos na UTI do Hospital Evergreen entre 20 de fevereiro de 2020 e 5 de março de 2020. O Hospital Evergreen é um hospital público que possui 318 leitos, com 20 leitos de UTI e atende aproximadamente 850.000 moradores dos condados de King e Snohomish, no Estado de Washington.

Anteriormente à coleta de dados, obteve-se uma liberação do conselho institucional de revisão da Evergreen Healthcare. Informações de pacientes, não identificados, foram coletadas e analisadas usando Stata versão 15.1 (StataCorp). Testes de laboratório foram avaliados na admissão à UTI e no 5º dia de internamento. Radiografias de tórax foram analisadas por um intensivista e um radiologista. Informações dos desfechos de pacientes foram avaliados após 5 ou mais dias de cuidados na UTI ou no momento da morte. Nenhuma análise de relevância estatística foi realizada, dada a natureza descriptiva do estudo.

Resultados

Um total de 21 casos foram incluídos (média de idade de 70 anos [42-92 anos]; 52% masculinos). Comorbidades foram identificadas em 18 casos (86%), sendo as mais comuns: insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Os sintomas iniciais incluíram dispneia (76%), febre (52%) e tosse (48%) (Tabela 1). Os sintomas iniciaram em média 3,5 dias antes do atendimento hospitalar e 17 pacientes (81%) foram encaminhados à UTI em menos de 24 horas após a entrada no hospital.

Radiografia anormal de tórax foi observada em 20 pacientes (95%) na admissão. Os achados mais comuns na radiografia inicial foram opacidades reticulonodulares bilaterais (11 pacientes [52%]) e opacidade em vidro fosco (10 [48%]). Após 72 horas, 18 pacientes (86%) apresentaram opacidade reticulonodular bilateral e 14 (67%) possuíam achados de opacidade em vidro fosco. A contagem média de glóbulos brancos era de 9365 μ L na admissão e 14 pacientes (67%) tinham a contagem de glóbulos brancos na faixa normal. Catorze pacientes (67%) tinham uma contagem absoluta de linfócitos menor que 1000 células/ μ L. Testes de função hepática estavam alterados em 8 pacientes (38%) na admissão hospitalar (Tabela 1).

Ventilação mecânica foi iniciada em 15 pacientes (71%) (Tabela 2). A Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi diagnosticada em 15 de 15 pacientes (100%), necessitando de ventilação mecânica e 8 de 15 (53%) desenvolveram SDRA grave após 72 horas. Embora a maioria dos pacientes não apresentaram sinais e sintomas de choque, vasopressores foram usados em 14 pacientes (67%) durante a doença. Sete (33%) pacientes desenvolveram miocardiopatia. Em 17

de março de 2020, a mortalidade era de 67%, sendo que 24% dos pacientes permaneceram gravemente doentes e 9,5% receberam alta da UTI.

Discussão

Este estudo representa a primeira descrição de pacientes graves infectados com SARS-CoV-2 nos Estados Unidos. Estes pacientes tiveram uma alta taxa de desenvolvimento de SDRA e um alto risco de morte, similar aos dados publicados da China. Contudo, esta série de casos adiciona informações sobre a apresentação e resultados iniciais nessa população e demonstra resultados ruins a curto prazo entre pacientes que necessitaram de ventilação mecânica.

Não está claro se a alta taxa de desenvolvimento de miocardiopatia nesta série de casos reflete uma complicação cardíaca direta da infecção de SARS-CoV-2 ou resultou do comprometimento pela gravidade do quadro clínico. Outros têm descrito miocardiopatia na COVID-19, e pesquisas futuras podem melhor caracterizar o risco de seu desenvolvimento.

As limitações deste estudo incluem: pequeno número de pacientes de um único centro; o estudo populacional incluiu moradores mais idosos de casas de repouso especializadas, e, provavelmente, não pode ser amplamente aplicável para outros pacientes com doença grave. Contudo, este estudo fornece algumas experiências iniciais a respeito das características do COVID-19 em pacientes com comprometimento crítico nos Estados Unidos e enfatiza a necessidade de limitar a exposição de moradores de clinicas de repouso especializadas ao SARS-CoV-2.

Tabela 1. Características iniciais de 21 pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID19) à admissão na Unidade de Terapia Intensiva

Características Base	Número (%) de pacientes ^a	Medida de referência
Co-morbidades preexistentes		
Asma	2 (9.1)	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	7 (33.3)	
Insuficiência cardíaca congestiva	9 (42.9)	
Diabetes	7 (33.3)	
Doença reumatológica	1 (4.8)	
Apneia obstrutiva do sono	6 (28.6)	
Insuficiência renal crônica	10 (47.6)	
Insuficiência renal terminal	2 (9.5)	
Histórico de transplante de órgão sólido	2 (9.5)	
Cirrose	1 (4.8)	
Imunossupressão b	3 (14.3)	
Total com ≥ 1 co-morbidade	18 (85.7)	
Sintomas na admissão		
Tosse	11 (47.6)	
Falta de ar	17 (76.2)	
Febre c	11 (52.4)	
Temperatura (amplitude) °C	37.6 (35.3-39.2)	
Achados na radiografia de tórax na admissão d		
Opacidades reticulo-nodulares bilaterais	11 (52.4)	
Opacidades em vidro fosco	10 (47.6)	
Efusão pleural	6 (28.6)	
Espessamento peri-brônquico	5 (23.8)	
Derrame pleural	5 (23.8)	
Consolidação pulmonar focal	4 (19.0)	
Edema pulmonar	2 (9.5)	
Congestão venosa	1 (4.8)	
Atelectasia	1 (4.8)	
Claro (sem achados relevantes)	1 (4.8)	

Tabela1. (continuação)		
Medidas laboratoriais na admissão, médias (variação)^a		
Contagem de glóbulos brancos, /µL	9365 (2.890 -16.900)	4.000-11.000
Contagem absoluta de linfócitos, /µL	889 (200-2390)	1000-3400
Hemoglobina, g/dL	11.4 (8.0-13.7)	11.2-15.7
Contagem de plaquetas, ×10 ³ /µL	215 (52-395)	182-369
Sódio, mmol/L	137 (125-148)	135-145
Creatinina, mg/dL	1.45 (0.1-4.5)	0.6-1.2
Bilirrubina total, mg/dL	0.6 (0.2-1.1)	0-1.5
Fosfatase alcalina, U/L	80 (41-164)	31-120
Aspartato aminotransferase (AST/TGO), U/L ^e	273 (14-4432)	5-40
Alanina aminotransferase (ALT/TGP), U/L ^e	108 (11-1414)	5-50
Creatina quinase (CK), U/L	95 (45-1290)	21-215
Lactato venoso, mmol/L	1.8 (0.8-4.9)	<1.9
Nível de troponina >0.3 ng/mL, No. (%)	3 (14.0)	
Peptídio natriurético cerebral (BNP), pg/mL	4720 (69-33 423)	<450
Procalcitonina, ng/mL	1.8 (0.12-9.56)	0.15-2.0
Passaram por lavagem bronco-alveolar, No. (%)	7 (33.3)	
Após passar por lavagem broncoalveolar		
Contagem de glóbulos brancos, /µL	515 (174-1222)	0-5
Neutrófilos polimorfonucleares, %	41.0 (13-77)	
Linfócitos, %	32.0 (4-90)	
Monócitos, %	39.0 (12-72)	

Fatores de conversão para o SI: Para converter a contagem absoluta de linfócitos e glóbulos brancos para ×10⁹/L, multiplique por 0,001; alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, e creatina quinase para µkat/L, multiplique por 0,0167; creatinina para µmol/L , multiplique por 76,25; bilirrubina total para µmol/L, multiplique por 17.104; lactato venoso para mg/dL, divida por 0,111.

- a. Exceto quando contraindicado.
- b. Definido como prescrição ambulatorial maior que 10 mg/d de prednisona ou um equivalente, uso de quimioterapia, ou uso de agente imunossupressor não esteroide para transplante de órgãos sólidos ou doença autoimune.
- c. Definida como temperatura superior a 38.0°C.
- d. Revisado independentemente por radiologista do tórax e pneumologista.
- e. Um paciente com aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase altos na admissão gerou viés na distribuição e valores médios.

Na admissão, a média no nível de aspartato aminotransferase era de 34 U/L e a média de alanina aminotransferase era de 26.5 U/L

Tabela 2. Dados Clínicos Durante o Curso da Doença e Resultados de 21 Pacientes Graves com COVID-19.

Dados Clínicos	Número (%) de pacientes ^a
Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ^b	
Nenhum	1 (4.8)
Suave	2 (9.5)
Moderado	6 (28.6)
Grave	12 (57.1)
Razão da concentração de oxigênio arterial para fração de oxigênio inspirado (variação)	
Na admissão em UTI	169 (69-492)
No nadir	108 (58-247)
Ventilação não invasiva com pressão positiva	4 (19.0)
Terapia de fluxo intenso de oxigênio > 15 L/min	1 (4.8)
Necessitou ventilação mecânica	15 (71.0)
Entre pacientes que necessitaram intubação para ventilação mecânica	
Dias hospitalizados antes da intubação, intervalo, d	1.5 (0-12)
Decúbito ventral/pronação para SDRA	8 (50.0)
Uso de epoprostenol inalado para SDRA	5 (31.3)
Uso de vasopressores	14 (67.0)
Contagem absoluta de linfócitos, no nadir (variação), /µL	525 (180-1100)
Evidência de co-infecção ^c	
Bacteriana	1 (4.8)
Viral	3 (14.3)
Falência renal aguda ^d	4 (19.1)
Miocardiopatia ^e	7 (33.3)
Lesão hepática aguda ^f	3 (14.3)
Convulsões	1 (4.8)
Duração do acompanhamento, média, d	5.2 (1-10)
Desfechos	
Morte	11 (52.4)
Sobreviveu e recebeu alta da UTI	2 (9.5)
Permaneceu gravemente doente e necessitou ventilação mecânica	8 (38.1)
Duração do acompanhamento para aqueles que sobreviveram ou permaneceram gravemente doentes, intervalo, d	7.5 (5-10)

Abreviação: UTI, unidade de tratamento intensivo.

^a Fator de conversão: para converter contagem absoluta de linfócitos x 10⁹/L, multiplicar por 0,001

- a. Exceto se contraindicado.
- b. Definição e gravidade de acordo com os Critérios de Berlin.
- c. Um paciente desenvolveu pseudomonas (bacteremia). Dois pacientes testaram positivo para influenza A e 1 paciente testou positivo para parainfluenza tipo 3.
- d. Definido pelo critério de Kidney Disease Improving Global Outcomes e a Sociedade internacional de Nefrologia.
- e. Definido como evidência da diminuição da função sistólica ventricular esquerda no ecocardiograma transtorácico somado a sinais clínicos de choque cardiogênico, uma elevação no nível de creatina quinase ou troponina I, ou uma diminuição na saturação central venosa de oxigênio (< 70%) sem um histórico passado de disfunção sistólica.
- f. Definido como alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase níveis maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade.

Informações do Artigo

Matt Arentz, MD

Eric Yim, MD

Lindy Klaff, MD

Sharukh Lokhandwala, MD, MSc

Francis X. Riedo, MD

Maria Chong, MD

Melissa Lee, MD

Contribuições adicionais: Agradecemos Sarah Muni, MD, Michael Bundesmann, MD, e Kristina Mitchell, MD (todos com Hospital Evergreen), por suas revisões do manuscrito. Eles receberam nenhuma compensação por sua revisão. Nós também reconhecemos os clínicos e funcionários do Hospital Evergreen por seu incansável compromisso no cuidado com os pacientes no caso desse surto.

Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report 44. Published March 4, 2020. Accessed March 16, 2020.https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200304-sitrep-44-covid-19.pdf?fvrsn=783b4c9d_2
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:[10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648)
3. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. Published online March 3, 2020. doi:[10.1001/jama.2020.3204](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204)
4. Mullen B. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. Published online March 6,

2020. Accessed March 16, 2020.

[https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B32931](https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf)

[38D14BE8D1213.pdf](https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf)

5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020.
doi:[10.1038/s41569-020-0360-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5)
-

Traduzido por¹: Lucas Augusto Marcon e Rachel Yukie Toyama

Revisado por¹: Larissa Panatta e Marcella Dellatorre Pucci

Supervisão²: Dr. Eduardo Gomes

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo
2. Médico urologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: [Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1](#)

Autores: VAN DOREMALEN, Neeltje, H. MORRIS, Dylan, G. HOLBROOK, Myndi; et al.

Publicado em: NEJM. March 17, 2020

DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973)

Correspondência

Estabilidade do SARS-CoV-2 em aerossóis e sobre superfícies em comparação ao SARS-CoV-1

Ao Editor: Um novo coronavírus humano, que agora é chamado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (anteriormente denominado HCoV-19), surgiu em Wuhan, China, no fim de 2019 e agora é responsável por uma pandemia. Nós analisamos a estabilidade do SARS-CoV-2 em aerossol e sobre superfícies, comparando-a ao do SARS-CoV-1, o coronavírus humano mais semelhante ao novo vírus.

Nós avaliamos a estabilidade do SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 em aerossóis e sobre várias superfícies e estimamos suas taxas de decaimento usando um modelo de regressão Bayesiano. SARS-CoV-2nCoV-WA1-2020 (MN985325.1) e SARS-CoV-1Tor2 (AY274119.3) foram as cepas utilizadas. Aerossóis ($<5\mu\text{m}$) contendo SARS-CoV-2 ($10^{5.25}$ Dose Infectante para 50% dos Cultivos Celulares [TCID₅₀] por mililitro) ou SARS-CoV-1 ($10^{6.75-7.00}$ TCID₅₀ por mililitro) foram gerados com o uso de um nebulizador Collison de três jatos e

lançado dentro de um tambor de Goldberg para criar um ambiente aerossolizado. O inoculo resultou em valores ciclo limiar entre 20 e 22, semelhantes aos observados nas amostras obtidas dos tratos respiratórios superior e inferior em humanos.

Nossos dados consistiram em 10 condições experimentais envolvendo dois vírus (SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1) em 5 ambientes condicionados (aerossóis, plástico, aço inoxidável, cobre e papelão). Todas as medidas experimentais são relatadas como médias de três réplicas.

SARS-CoV-2 permaneceu viável em aerossóis ao longo da duração do experimento (3 horas), com redução do título viral de $10^{3.5}$ para $10^{2.7}$ TCID₅₀ por litro de ar. Essa redução foi similar à observada com o SARS-CoV-1, de $10^{4.3}$ para $10^{3.5}$ TCID₅₀ por mililitro. (Fig. 1A).

SARS-CoV-2 foi mais estável no plástico e no aço inoxidável do que no cobre e no papelão, e vírus viáveis foram detectados até 72 horas após a aplicação nessas superfícies (Fig. 1A), apesar do título viral ter sido bastante reduzido (de $10^{3.7}$ para $10^{0.6}$ TCID₅₀ por mililitro de meio após 72 horas em plástico e de $10^{3.7}$ para $10^{0.6}$ TCID₅₀ por mililitro após 48 horas em aço inoxidável). A

estabilidade cinética do SARS-CoV-1 foi similar (de $10^{3.4}$ para $10^{0.7}$ TCID₅₀ por mililitro após 72 horas no plástico e de $10^{3.6}$ para $10^{0.6}$ TCID₅₀ por mililitro após 48 horas no aço inoxidável). No cobre, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 4 horas e nenhum SARS-CoV-1 viável foi medido após 8 horas. No papelão, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 24 horas e nenhum SARS-CoV-1 viável foi medido após 8 horas (Fig. 1A).

Ambos os vírus tiveram um decaimento exponencial de seus títulos em todas as condições experimentais, como indicado por uma diminuição linear no log₁₀ TCID₅₀ por litro de ar ou mililitro de meio ao longo do tempo (Fig. 1B). As meias vidas do SARS-CoV-2 e do SARS-CoV-1 foram semelhantes em aerossóis, com uma mediana estimada de aproximadamente 1,1 a 1,2 horas e com intervalos, determinados com 95% de confiança, de 0,64 a 2,64 para o SARS-CoV-2 e 0,78 a 2,43 para o SARS-CoV-1 (Fig. 1C e tabela S1 no Supplementary Appendix). As meias vidas de ambos os vírus também foram similares no cobre. No papelão, a meia vida do SARS-CoV-2 foi maior que a do SARS-CoV-1. A viabilidade mais longa de ambos os vírus foi no aço inoxidável e no plástico; a mediana estimada da meia vida do SARS-CoV-2 foi de aproximadamente 5,6 horas no aço inoxidável e 6,8 horas no plástico (Fig. 1C). Foram pequenas as

diferenças entre as meias vidas estimadas para os dois vírus, com exceção das estimadas no papelão. (Fig. 1C). Nas réplicas individuais, os dados eram visivelmente “mais barulhentos” (ou seja, havia maior variação do experimento, resultando em erro padrão maior) para papelão do que para outras superfícies (Fig. S1 a S5), por isso aconselhamos cuidado na interpretação deste resultado.

Descobrimos que a estabilidade do SARS-CoV-2 foi similar à estabilidade do SARS-CoV-1 nas circunstâncias experimentais testadas. Isso indica que diferenças nas características epidemiológicas desses vírus provavelmente surgem de outros fatores, incluindo altas cargas virais na parte superior do trato respiratório e o potencial de pessoas infectadas assintomáticas em eliminar e transmitir o SARS-CoV-2. Nossos resultados indicam que a transmissão do SARS-CoV-2 por aerossóis e por fômites é plausível, pois o vírus pode permanecer viável e infeccioso em aerossóis por horas e, em superfícies, por dias (dependendo do inóculo). Esses achados ecoam aqueles com o SARS-CoV-1, em que essas formas de transmissão foram associadas à disseminação nosocomial e a eventos (super-espalhadores), e fornecem informações para esforços de mitigação de pandemias.

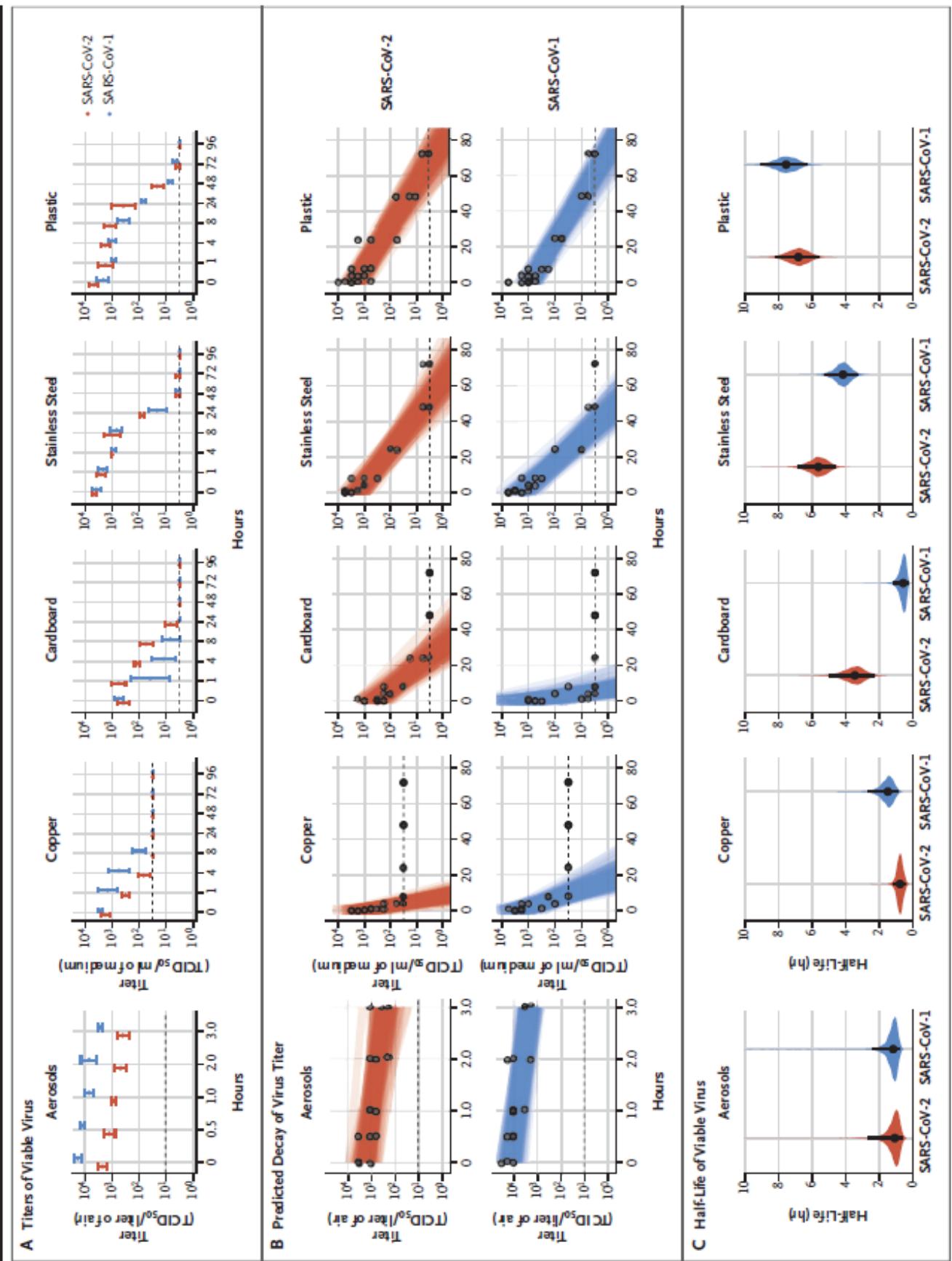


Figura 1 (página de rosto). Viabilidade do SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 em aerossóis e em diversas superfícies.

Como mostrado no painel A, título viral de vírus viáveis aerossolizados expresso em Dose Infectante para 50% dos Cultivos Celulares (TCID₅₀) por litro de ar. Os vírus foram aplicados em cobre, papelão, aço inoxidável e plástico, mantidos entre 21 a 23°C e com umidade relativa do ar de 40% por 7 dias. A titulação de vírus viável é expressa em TCID₅₀ por mililitro do meio de coleta. Todas as amostras foram quantificadas pela titulação de ponto final em células VERO E6. Os gráficos mostram os meios e erros padrão (barra I) em 3 repetições. Como mostrado no painel B os gráficos de regressão indicam a deterioração prevista do título viral ao longo do tempo; o título é plotado em uma escala logarítmica. Os pontos mostram os títulos medidos e estão levemente instáveis (ou seja, eles mostram pequenas variações rápidas na amplitude ou no tempo de uma forma de onda resultante de flutuações) ao longo do eixo do tempo para evitar a plotagem excessiva. Linhas são aleatoriamente distribuídas posteriormente a taxa de decaimento exponencial (negativo da inclinação) e interceptam (título inicial do vírus) para mostrar possíveis padrões de decaimento para cada condição experimental. Havia 150 linhas por gráfico, incluindo 50 linhas de cada réplica plotada. Como mostrado no painel C, os gráficos em violino indicam distribuição posterior para a meia-vida do vírus viável com base na estimativa exponencial da taxa de decaimento do título viral. Os pontos indicam as estimativas medianas posteriores e as linhas indicam um intervalo de 95% de confiança. Condições experimentais são ordenadas de acordo com a mediana posterior da meia vida do SARS-CoV-2. As linhas tracejadas indicam o limite de detecção que era de $3,33 \times 10^{0,5}$ TCID₅₀ por litro de ar para aerossóis, $10^{0,5}$ TCID₅₀ por mililitro de meio para plástico, aço e papelão e $10^{1,5}$ TCID₅₀ por mililitro de meio para cobre.

As descobertas e conclusões desta carta são de responsabilidade dos autores e não representam necessariamente a posição final do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Os nomes dos fornecedores, fabricantes ou produtos específicos estão

incluídos para fins de saúde pública e informações; a inclusão não implica o endosso de fornecedores, fabricantes ou produtos pelo CDC ou pelo Departamento de Saúde e Serviços humanos. Apoiado pelo Programa de Pesquisa Intramural do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde e por contratos da Agência de Projetos de Pesquisa Avançada da Defesa (DARPA PREEMPT No. D18AC00031, dos Drs. Lloyd-Smith e Gamble), da Fundação Nacional de Ciência (DEB-1557022, do Dr. Lloyd-Smith), e do Programa Estratégico de Pesquisa e Desenvolvimento Ambiental do Departamento de Defesa (SERDP, RC-2635, do Dr. Lloyd-Smith). Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com o texto completo desta carta no NEJM.org.

Esse texto foi publicado em 17 de março de 2020, em NEJM.org.

Referências

1. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/>).
2. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe 2020; 27: 325-8.
3. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020 February 21 (Epub ahead of print).
4. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
5. Chen YC, Huang LM, Chan CC, et al. SARS in hospital emergencyroom. Emerg Infect Dis 2004; 10: 782-8.

Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Neeltje van Doremalen, Ph.D. Trenton Bushmaker, B.Sc. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Hamilton, MT	Jennifer L. Harcourt, Ph.D. Natalie J. Thornburg, Ph.D. Susan I. Gerber, M.D. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, GA
Dylan H. Morris, M.Phil. Princeton University Princeton, NJ	James O. Lloyd-Smith, Ph.D. University of California, Los Angeles Los Angeles, CA
Myndi G. Holbrook, B.Sc. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Hamilton, MT	Bethesda, MD Emmie de Wit, Ph.D. Vincent J. Munster, Ph.D. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Hamilton, MT vincent.munster@nih.gov
Amandine Gamble, Ph.D. University of California, Los Angeles Los Angeles, CA	Dr. van Doremalen, Mr. Bushmaker, e Mr. Morris contribuíram igualmente para esta carta.
Brandi N. Williamson, M.P.H. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Hamilton, MT	
Azaibi Tamin, Ph.D.	

Traduzido por¹: André Jardim Domingues e Lara Frangiotto Lopes

Revisado por¹: João Carlos Pegoraro de Almeida e Luís André Bress

Supervisão²: Prof. Dr. Kleber Fernando Pereira

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR - Campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **SARS-CoV-2 Infection in Children**

Autores: LU, Xiaoxia; ZHANG, Liqiong; DU, Hui; et al.

Publicado em: NEJM. March 18, 2020

DOI: 10.1056/NEJMc2005073

Correspondência

Infecção por SARS-CoV-2 em Crianças

Ao Editor: Até 10 de março de 2020, o novo coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2) foi responsável por mais de 110.000 infecções e 4000 mortes em todo o mundo, mas os dados referentes às características epidemiológicas e às características clínicas das crianças infectadas são limitados.¹⁻³ Uma revisão recente de 72.314 casos do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças mostrou que menos de 1% dos casos eram em crianças com menos de 10 anos de idade.² Para determinar o espectro da doença em crianças, avaliamos crianças infectadas com SARS-CoV-2 e tratadas no Hospital Infantil de Wuhan, o único centro designado pelo governo central para o tratamento de crianças infectadas com menos de 16 anos de idade em Wuhan. Foram avaliadas crianças sintomáticas e assintomáticas com sabido contato com pessoas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada ou suspeita. Os cotonetes nasofaríngeos ou da garganta foram obtidos para a detecção do RNA da SARS-CoV-2 por métodos estabelecidos.⁴ Os resultados clínicos foram monitorados até 8 de março de 2020.

Das 1391 crianças avaliadas e testadas de 28 de janeiro a 26 de fevereiro de 2020, um total de 171 (12,3%) foi confirmado como tendo infecção por SARS-CoV-2. Os dados demográficos e as características clínicas estão resumidos na Tabela 1. (Detalhes dos achados laboratoriais e radiológicos são fornecidos no Apêndice Suplementar, disponível com o texto completo desta carta no NEJM.org.) A idade média das crianças infectadas foi de 6,7 anos. Febre estava presente em 41,5% das crianças em qualquer momento do curso da doença. Outros sinais e sintomas comuns incluíram tosse e eritema faríngeo. Um total de 27 pacientes (15,8%) não apresentou sintomas de infecção ou características radiológicas da pneumonia. Um total de 12 pacientes apresentaram características radiológicas de pneumonia, mas não tiveram sintomas de infecção. Durante o período de hospitalização, três pacientes necessitaram de suporte intensivo e ventilação mecânica invasiva; todos tinham condições coexistentes (hidronefrose, leucemia [para a qual o paciente estava recebendo quimioterapia de manutenção] e intussuscepção). Linfopenia (contagem de linfócitos, $<1,2 \times 10^9$ por litro) estava presente em 6 pacientes (3,5%). O achado radiológico mais comum foi opacidade bilateral em vidro fosco (32,7%). Em 8 de março de 2020,

houve uma morte. Uma criança de 10 meses com intussuscepção apresentou falência múltipla de órgãos e morreu 4 semanas após a admissão. Um total de 21 pacientes estavam em condições estáveis nas enfermarias gerais e 149 receberam alta do hospital.

Este relatório descreve um espectro de doenças por infecção por SARS-CoV-2 em crianças. Em contraste com

os adultos infectados, a maioria das crianças infectadas parece ter um curso clínico mais leve. As infecções assintomáticas não foram incomuns.² A determinação do potencial de transmissão desses pacientes assintomáticos é importante para orientar o desenvolvimento de medidas para controlar a pandemia em andamento.

Tabela 1. Características epidemiológicas, características clínicas e achados radiológicos de 171 crianças com infecção por SARS-CoV-2*

Característica	Valor
Idade	
Mediana (intervalo)	6,7 anos (1 dia-15 anos)
Distribuição – nº (%)	
< 1 ano	31 (18,1)
1-5 anos	40 (23,4)
6-10 anos	58 (33,9)
11-15 anos	42 (24,6)
Sexo – nº (%)	
Masculino	104 (60,8)
Feminino	67 (39,2)
Diagnóstico – nº (%)	
Infecção assintomática	27 (15,8)
Infecção de trato respiratório superior	33 (19,3)
Pneumonia	111 (64,9)
Exposição ou informação de contato – nº (%)	
Grupo familiar	154 (90,1)
Membros da família confirmados	131 (76,6)
Membros da família suspeitos	23 (13,5)
Indefinido	15 (8,8)
Contato com outro caso suspeito	2 (1,2)
Sinais e sintomas	
Tosse – nº (%)	83 (48,5)
Eritema faríngeo – nº (%)	79 (46,2)
Febre – nº (%)	71 (41,5)
Mediana da duração da febre (intervalo) – dias	3 (1-16)
Temperatura máxima durante a hospitalização – nº (%)	
< 37,5 °C	100 (58,5)
37,5-38,0 °C	16 (9,4)
38,1-39,0 °C	39 (22,8)
> 39,0 °C	16 (9,4)

Tabela 1. (Continuação)

Diarreia – nº (%)	15 (8,8)
Fadiga – nº (%)	13 (7,6)
Rinorreia – nº (%)	13 (7,6)
Vômito – nº (%)	11 (6,4)
Congestão Nasal – nº (%)	9 (5,3)
Taquipneia na admissão – nº (%)†	49 (28,7)
Taquicardia na admissão – nº (%)‡	71 (42,1)
Saturação de oxigênio <92% durante o período de hospitalização	4 (2,3)
Anormalidades na tomografia computadorizada do tórax – nº (%)	
Opacidade em vidro fosco	56 (32,7)
Sombreamento irregular local	32 (18,7)
Sombreamento irregular bilateral	21 (12,3)
Anormalidades intersticiais	2 (1,2)

* As porcentagens podem não totalizam 100 devido ao arredondamento.

† A variação normal de frequência respiratória (em respirações por minuto) foram as seguintes: 40 a 60 para recém-nascidos, 30 a 40 para crianças com menos de 1 ano de idade, 25 a 30 para aquelas com 4 a 7 anos, 18 a 20 para aquelas com 8 a 14 anos de idade, e 12 a 20 para aqueles com mais de 14 anos de idade. Taquipneia refere-se a uma frequência respiratória maior que o limite superior da faixa normal de acordo com a idade.

‡ As variações normais da frequência de pulso (em batimentos por minuto) foram as seguintes: 120 a 140 para recém-nascidos, 110 a 130 para crianças com menos de 1 ano de idade, 100 a 120 para aqueles com 1 a 3 anos, 100 a 120 para aqueles com 1 a 3 anos de idade, 80 a 100 para aqueles com 4 a 7 anos de idade, 70 a 90 para aqueles com 8 a 14 anos de idade, e 60 a 70 para aqueles maiores de 14 anos de idade. Taquicardia refere-se a uma frequência de pulso maior que o limite superior da faixa normal de acordo com a idade.

Xiaoxia Lu, M.D.	Jianbo Shao, M.D.
Liqiong Zhang, M.D.	Xuehua Peng, M.D.
Hui Du, M.D.	Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China
Wuhan Children's Hospital, Wuhan, China	
Jingjing Zhang, Ph.D.	Yonghong Yang, M.D.
Yuan Y. Li, Ph.D.	Beijing Children's Hospital, Beijing, China
Jingyu Qu, Ph.D.	
Wenxin Zhang, Ph.D.	Zhisheng Liu, M.D.
Youjie Wang, Ph.D.	Yun Xiang, M.D.
Shuangshuang Bao, Ph.D.	Furong Zhang, M.D.
Ying Li, Ph.D.	Wuhan Children's Hospital, Wuhan, China
Chuansha Wu, Ph.D.	
Hongxiu Liu, Ph.D.	Rona M. Silva, Ph.D.
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China	Kent E. Pinkerton, Ph.D.
	University of California, Davis, Davis, CA
Di Liu, Ph.D.	Kunling Shen, M.D.
Wuhan Institute of Virology, Wuhan, China	Chinese National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing, China

Han Xiao, Ph.D.

Shunqing Xu, M.D., Ph.D.

Institute of Maternal and Child Health, Wuhan, China

Gary W.K. Wong, M.D.

Chinese University of Hong Kong, Shatin, China

wingkinwong@cuhk.edu.hk

Para a equipe de estudo sobre novos coronavírus pediátricos chineses

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com o texto completo desta carta no NEJM.org.

Esta carta foi publicada em 18 de março de 2020, no NEJM.org.

Drs. Lu, J. Zhang, Y.Y. Li e D. Liu e Drs. Shen, Xu e Wong contribuíram igualmente para esta carta.

Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report — 50 (https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200310-sitrep-50-covid-19.pdf?sfvrsn=55e904fb_2).
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 February 24 (Epub ahead of print).
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. World Health Organization. Country & technical guidance — coronavirus disease (COVID-19) (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>).

Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Allan Leon Golfeto Pereira e Amanda Nardi Zanluchi

Revisado por¹: Eluan Joel Rodrigues da Silva e Luan Gabriel Pinto

Supervisão²: Prof. Dr. Kleber Fernando Pereira

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Professor do curso de Medicina da UFPR - Campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro**

Autores: Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al.

Publicado em: Nature. Published online: 4 February 2020

DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0

Carta ao Editor

Remdesivir e cloroquina inibem efetivamente in vitro o recém-surgido coronavírus (2019-nCoV)

Caro Editor:

Em dezembro de 2019, uma nova pneumonia causada por um patógeno previamente desconhecido emergiu em Wuhan, uma cidade com 11 milhões de habitantes no centro da China. Os casos iniciais foram relacionados a exposições em um mercado de frutos do mar em Wuhan. Em 27 de Janeiro de 2020, as autoridades Chinesas relataram 2835 casos confirmados na China continental, incluindo 81 mortes. Adicionalmente, 19 casos confirmados foram identificados em Hong Kong, Macau e Taiwan, e 39 casos importados foram identificados na Tailândia, Japão, Coréia do Sul, Estados Unidos, Vietnã, Singapura, Nepal, França, Austrália e Canadá. O patógeno logo foi identificado como o novo coronavírus (2019-nCoV), que está intimamente associado ao coronavírus relacionado à síndrome

respiratória aguda grave CoV (SARS-CoV). Atualmente, não há tratamento específico contra o novo vírus. Portanto, a identificação de agentes antivirais efetivos para combater a doença é necessária com urgência.

Uma abordagem eficiente para a descoberta de medicamentos é testar se os medicamentos antivirais existentes são efetivos no tratamento das infecções virais relacionadas. O 2019-nCoV pertence ao gênero Betacoronavirus, que também contém o SARS-CoV e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Diversos medicamentos, como ribavirina, interferon, lopinavir-ritonavir, corticoesteroides, têm sido utilizados em pacientes com SARS ou MERS, apesar de que a eficácia de alguns medicamentos permanece controversa. Nesse estudo, avaliamos a efetividade antiviral de cinco medicamentos aprovados pelo FDA, incluindo ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina e dois conhecidos medicamentos antivirais de amplo espectro, remdesivir (GS5734) e faviparavir (T-705), contra um isolado de uma amostra clínica de 2019-nCoV in vitro.

Foram realizados ensaios padronizados para a determinação dos efeitos desses componentes na

citotoxicidade, taxa de produção de novas partículas virais e taxas de infecção do 2019-nCoV. Primeiramente, a citotoxicidade dos componentes do candidato em células Vero E6 (ATCC-1586) foi determinada pelo ensaio CCK8. Então, células Vero E6 foram infectadas com nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV04/20192 com uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0.05 na presença de diferentes concentrações das drogas testadas. Nos controles, foi utilizado DMSO (Dimetilsulfóxido). As eficácia foram avaliadas pela quantificação do número de cópias virais no sobrenadante celular através de PCR em tempo real (qRT-PCR) e confirmada com a visualização da expressão da nucleoproteína (NP) viral através de microscopia com imunofluorescência 48h pós-infecção (p.i.) (o efeito citopático não era óbvio nesse ponto da infecção). Dentre as sete drogas testadas, altas concentrações de três análogos de nucleosídeos, incluindo ribavirina ($EC_{50}=109.50\mu M$, $CC_{50}>400\mu M$, índice de seletividade ($SI>3.65$), penciclovir ($EC_{50}=95.96\mu M$, $CC_{50}>400\mu M$, $SI>4.17$) e favipiravir ($EC_{50}=61.88\mu M$, $CC_{50}>400\mu M$, $SI>6.46$) foram necessárias para reduzir a infecção viral (Fig. 1a e Informações Suplementares, Fig. S1). Por mais que o favipiravir demonstrou 100% de eficácia na proteção de ratos contra o vírus Ebola, mesmo que seu valor EC_{50} nas células Vero E6 ter sido tão alto quanto $67\mu M$, recomenda-se a realização de estudos in vivo adicionais para avaliar esse nucleosídeo antiviral. Um potente inibidor do MERS-CoV, Nafamostat, que impede a fusão de membranas, inibiu a infecção por 2019-nCoV ($EC_{50}=22.50\mu M$, $CC_{50}>100\mu M$, $SI>4.44$). Nitazoxanida, um agente antiprotozoário com potencial antiviral contra uma ampla variedade de vírus, incluindo coronavírus de animais e humanos, inibiu o 2019-nCoV em uma concentração micromolar baixa ($EC_{50}=2.12\mu M$;

$CC_{50}>35.53\mu M$; $SI>16.76$). Recomenda-se avaliação adicional in vivo dessa droga contra a infecção por 2019-nCoV. Notoriamente, dois compostos, remdesivir ($EC_{50}=0.77\mu M$; $CC_{50}>100\mu M$; $SI>129.87$) e cloroquina ($EC_{50}=1.13\mu M$; $CC_{50}>100\mu M$, $SI>88.50$) potencialmente bloquearam a infecção viral em uma concentração micromolar baixa, e demonstraram alto índice de seletividade (Fig. 1a, b).

Remdesivir foi reconhecido recentemente como uma droga antiviral promissora contra a grande variedade de infecções por vírus de RNA (incluindo o SARS/MERS-CoV) em cultura de células, modelos de ratos e de primata não humanos (PNH). Atualmente está sendo testado clinicamente para o tratamento de infecção pelo vírus Ebola. Remdesivir é um análogo de adenosa, que se incorpora a cadeia de RNA viral nascente e resulta em uma terminação prematura. Nossa ensaio de tempo de adição mostrou que o Remdesivir funciona em um estágio pós entrada do vírus (Fig 1c, d), o que está de acordo com seu mecanismo antiviral como análogo de nucleotídeo. Warren et al. Mostrou que nos modelos PNH, a administração intravenosa de $10mg/kg$ de Remdesivir resulta em níveis persistentes concomitantes de sua forma ativa no sangue ($10\mu M$) e confere proteção de 100% contra a infecção do vírus Ebola. Nossos dados mostraram que o valor de EC_{90} de Remdesivir contra o 2019-nCoV em células VeroE6 foi $1,76\mu M$, sugerindo que sua concentração de ação provavelmente será alcançada em PNH. Nossos dados preliminares (Informação Suplementar, Fig. S2) mostraram que Remdesivir também inibe infecção viral de forma eficiente em uma linhagem de célula humana (células hepáticas humanas cancerígenas Huh-7), que são sensíveis para o 2019-nCoV.

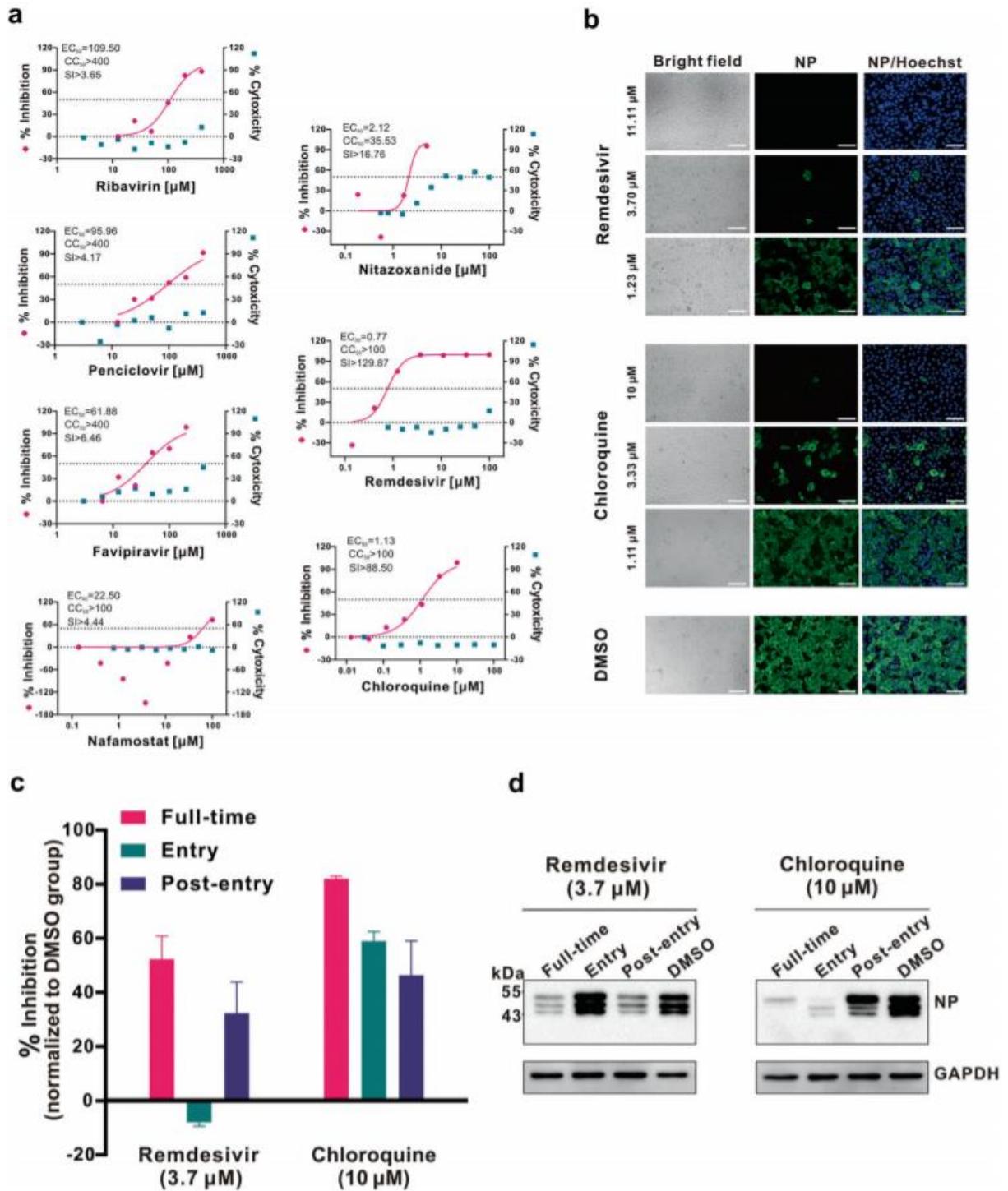


Fig. 1 As atividades antivirais das drogas testadas contra 2019-nCoV in vitro. **a.** Células Vero E6 foram infectadas com 2019-nCoV com uma MOI de 0.05 no tratamento de diferentes doses dos antivirais indicados por 48h. A produção de novas partículas virais no sobrenadante celular foi quantificada por qRT-PCR. Mensurou-se a citotoxicidade desses medicamentos contra as células Vero E6 através de ensaios CCK-8. Os eixos Y à esquerda e à direita dos gráficos representam a porcentagem média de inibição da produção de novas partículas virais e citotoxicidade das drogas, respectivamente. Os experimentos foram realizados em triplicadas. **b.** Microscopia com imunofluorescência da infecção viral após tratamento com remdesivir e cloroquina. A infecção viral e o tratamento medicamentoso foram realizados conforme mencionado acima. Às 48h p.i., as células foram fixadas e então sondadas com soro de coelho contra as NP de um SARS-CoV SARS de morcego, como anticorpo primário, e um IgG anti-coelho da marca Alexa 488 (1:500;Abcam) como o anticorpo secundário, respectivamente. Os núcleos foram

marcados com corante Hoechst. Barras, 100 µm. **c e d.** Experimento de tempo de adição (time-of-additon) dos medicamentos remdesivir e cloroquina. Para tratamento “em tempo integral”, as células Vero E6 foram pré-tratadas com os medicamentos por 1h, então o vírus foi adicionado para permitir a afixação por 2h. Depois disso, a mistura de vírus com o medicamento foi removida, e as células foram cultivadas no meio contendo o medicamento até o final do experimento. Para o tratamento “de entrada”, as drogas foram adicionadas às células durante 1h antes da afixação viral e, às 2h p.i., a mistura de medicamento com vírus foi substituída por um meio de cultura fresco, e mantido até o final do experimento. Para o experimento “pós-entrada”, as drogas foram adicionadas às 2h p.i., e mantidas até o final do experimento. As células de todos os grupos do experimento foram infectadas com 2019-nCoV com uma MOI de 0.05, e a produção de novas partículas virais no sobrenadante das células infectadas foi quantificada por qRT-PCR. A expressão de NP nas células infectadas foi analisada através de Western blot. **d.** às 14h p.i.

Cloroquina, um anti-malárico e medicamento para doença autoimune amplamente utilizado, foi recentemente relatado como um potencial medicamento antiviral de amplo espectro. Cloroquina é conhecida por bloquear a infecção viral aumentando o pH endossomal necessário para a fusão viral/celular, assim como interfere com a glicosilação de receptores celulares do SARS-CoV. Nossa ensaio de tempo de adição demonstrou que a cloroquina funciona em ambos os estágios de entrada e pós entrada da infecção pelo 2019-nCoV em células VeroE6 (Fig. 1c,d). Além da sua atividade antiviral, a cloroquina tem uma atividade imunomoduladora que pode sinergicamente melhorar seu efeito antiviral *in vivo*. A cloroquina é amplamente distribuída no corpo todo, incluindo pulmões, após sua administração oral. O valor EC₉₀ de cloroquina contra o 2019-nCoV em células VeroE6 foi 6,90 µM, que pode ser clinicamente possível como demonstrado no plasma de pacientes com artrite reumatoide que receberam uma administração de 500mg. Cloroquina é uma droga segura e barata que tem sido usada por mais de 70 anos e, portanto, é potencialmente aplicável clinicamente contra o 2019-nCoV.

Nossos achados revelaram que remdesivir e cloroquina são altamente efetivos no controle da infecção do 2019-nCoV *in vitro*. Visto que esses compostos foram usados em pacientes humanos com um histórico seguro e mostraram ser efetivos contra várias doenças, nós sugerimos que eles sejam avaliados em pacientes humanos que sofrem da doença do novo coronavírus.

Agradecimentos

Nós agradecemos a Xi Wang, Yan Wu, Weijuan Shang, Huanyu Zhang, Yufeng Li, Hengrui Hu, Xiaming Jiang, Yuan Sun, do Instituto de Virologia de Wuhan por sua assistência essencial nesse estudo. Nos agradecemos ao Prof. Fei Deng do Centro Nacional de Pesquisa Viral, e Tao Du, Jia Wu e Hao Tang do Laboratório BSL-3 do Instituto de Virologia de Wuhan pelo seu apoio crítico. Nós agradecemos ao Prof. Yanyi Wang e outros colegas do Instituto de Virologia de Wuhan e Laboratório de Biossegurança Nacional de Wuhan por sua excelente coordenação. Nós agradecemos ao Dr. Basil Arif pela edição científica desse manuscrito. Nós agradecemos aos revisores anônimos pelas suas valiosas sugestões. Este trabalho foi apoiado em parte por doações dos Principais Projetos Nacionais de Ciência e Tecnologia para "Inovação e Desenvolvimento de Novas Drogas Principais" (dirigido pelo Prof. Song Li) (2018ZX09711003), Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (31621061) e o Projeto de Pesquisa Científica de Emergência para 2019-nCoV da Província de Hubei (para os Profs. Zhengli Shi e Gengfu Xiao).

Contribuições dos autores

G.X., W.Z., Z.H., M.W., R.C. e L.Z. concebeu e desenhou os experimentos. X.Y., J.L., M.X., M.W., R.C. e L.Z. participou de vários experimentos; G.X., W.Z., Z.H., Z.S., M.W., R.C. e L.Z. analisou os dados. M.W., L.Z., R.C. e Z.H. escreveu o manuscrito. G.X., W.Z. e Z.H. forneceu a aprovação final do manuscrito.

Informação adicional

Informações adicionais acompanham este artigo em
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Huang, C. L. et al. The Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) (2020).
2. Zhou, P. et al. Nature (accepted).
3. Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S. & Yuen, K. Y. Nat. Rev. Drug Discov. 15, 327–347 (2016).
4. Oestereich, L. et al. Antivir. Res. 105, 17–21 (2014).
5. Sheahan, T. P. et al. Sci. Transl. Med. 9, eaal3653 (2017).
6. Mulangu, S. et al. N. Engl. J. Med. 381, 2293–2303 (2019).
7. Warren, T. K. et al. Nature 531, 381–385 (2016).
8. Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., Cauda, R. & Cassone, A. Lancet Infect. Dis. 6, 67–69 (2006).
9. Yan, Y. et al. Cell Res. 23, 300–302 (2013).
10. Vincent, M. J. et al. Virol. J. 2, 69 (2005).
11. Mackenzie, A. H. Am. J. Med. 75, 40–45 (1983).

Traduzido por¹: Anna Luiza Maffessoni e Manoela Ferreira da Cruz Neta

Revisado por¹: Natalie Toki Komori e Victoria Castello Branco I. de Mattos

Supervisão²: Dr. Rafael Lirio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Médico radiologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial**

Autores: Gautret *et al.*

Publicado em: International Journal of Antimicrobial Agents. 17 March, 2020 (in press).

DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Artigo original

Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento do COVID-19: resultados de um ensaio clínico aberto não randomizado

Resumo

Contexto

Verificou-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina são eficientes no tratamento de SARS-CoV-2, e foram reportadas serem eficientes em pacientes chineses com COV-19. Nós avaliamos o papel da hidroxicloroquina na carga viral respiratória.

Pacientes e Métodos

Pacientes franceses com COVID-19 confirmada foram incluídos em um protocolo de braço único, do começo de março até 16 de março, para receber 600mg de hidroxicloroquina diariamente e as cargas virais em swabs de nasofaringe foram testadas diariamente no ambiente hospitalar. Dependendo da apresentação

clínica, a azitromicina era adicionada ao tratamento. Pacientes não tratados de outros centros e casos que recusaram o protocolo foram incluídos como controles negativos. A presença ou a ausência do vírus no sexto dia pós inclusão foram consideradas os desfechos.

Resultados

Seis pacientes eram assintomáticos, vinte e dois tinham sintomas de infecção de trato respiratório superior e oito tinham sintomas de trato respiratório inferior. Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa da carga viral no sexto dia após a inclusão em comparação com os controles, e uma duração da condição de portador muito menor do que a média reportada na literatura em pacientes não tratados. A azitromicina adicionada à hidroxicloroquina foi显著mente mais eficiente para a eliminação viral.

Conclusão

Apesar do tamanho pequeno da amostra, nossa pesquisa mostra que o tratamento com

hidroxicloroquina é significantemente associada com redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19, e seu efeito é reforçado pela azitromicina

Palavras-chave: 2019-nCoV; SARS-CoV-2; COVID-19; hidroxicloroquina; azitromicina; ensaio clínico

1. Introdução

Ao final de dezembro de 2019, um surto por uma emergente doença (COVID-19), por conta de uma nova variedade de coronavírus (chamado de SARS-CoV 2), iniciou-se na província de Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente por toda a China e demais países [1,2]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a epidemia de COVID-19 como pandêmica no dia 12 de março de 2020 [3]. De acordo com um recente estudo chinês, em torno de 80% dos pacientes apresentam uma forma branda da doença e, no geral, os casos de fatalidade compreendem a 2,3%, mas chegam a 8,0% em pacientes com idade entre 70 a 79 anos e 14,8% naqueles com mais de 80 anos [4]. No entanto, há, provavelmente, um importante número de portadores assintomáticos da doença na população e, portanto, a taxa de mortalidade é provavelmente superestimada. A França enfrenta agora uma onda de COVID-19 de mais de 4500 casos, a partir de dados de 14 de março de 2020. Portanto, existe uma urgente necessidade por um tratamento efetivo, com fim de tratar não só pacientes sintomáticos, mas também de diminuir a duração da contaminação pelo vírus, com o intuito de limitar a transmissão dentro da comunidade. Dentre os medicamentos candidatos para o tratamento da COVID-19, o reposicionamento de antigas drogas, para serem usadas como tratamentos antivirais, é uma estratégia interessante por conta do já conhecimento do perfil de segurança, efeitos colaterais, posologia e formas de interação da droga [6,7].

Um artigo recente relatou a existência de um efeito inibidor, promovido pela remdesivir (uma nova droga antiviral) e cloroquina (uma antiga droga antimarialária), no crescimento da SARS-CoV 2 *in vitro*, [8] e uma

prematura tentativa clínica conduzida em pacientes chineses infectados pela COVID-19, mostrou que a cloroquina possuía um efeito significante, tanto em relação ao desfecho clínico, quanto em termos de eliminação viral, quando comparado aos grupos de controle [9,10]. Especialistas chineses recomendam que pacientes com casos leves, moderados e severos de pneumonia por COVID-19 e sem contraindicações de cloroquina, sejam tratados com 500mg de cloroquina, duas vezes por dia, durante 10 dias [11].

Hidroxicloroquina (um análogo à cloroquina) demonstrou ter atividade Anti-SARS-CoV *in Vitro* [12]. O perfil de segurança da Hidroxicloroquina é melhor do que o da cloroquina (durante uso prolongado), permite doses diárias mais elevadas [13] e possui menos preocupações em relação às interações medicamentosas [14]. Nossa grupo possui uma experiência abrangente de mais de 20 anos em tratar, com sucesso, pacientes com doenças crônicas causadas por bactérias intracelulares (Febre Q causada por *Coxiella burnetti* e doença de Whipple causada por *Tropheryma whipplei*), utilizando como tratamento, por longo prazo, com hidroxicloroquina (600 mg/dia por 12 a 18 meses) [15,16]. Nós, portanto, começamos a conduzir um ensaio clínico, buscando avaliar os efeitos da hidroxicloroquina sobre os pacientes infectados com a SARS-CoV-2, logo após a aprovação do Ministro de Saúde da França. Neste relatório, nós descrevemos nossos resultados iniciais, focando em dados virológicos de pacientes tratados com hidroxicloroquina, comparados a um grupo de controle.

2. População de estudo e métodos

Configuração

Este estudo em andamento é coordenado pelo The Méditerranée Infection University Hospital Institute em Marselha. Os pacientes que foram submetidos ao tratamento com hidroxicloroquina foram recrutados e acompanhados no centro de Marselha. Os pacientes-controle sem o tratamento com hidroxicloroquina foram recrutados em Marselha, Nice, Avignon e Brinançon, todos localizados no Sul da França.

Pacientes

Pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos neste estudo caso preenchessem dois critérios primários: 1) ter mais de 12 anos de idade; 2) ter o SARS-CoV-2 identificado por PCR em amostras de material da nasofaringe, independente do quadro clínico.

Pacientes foram excluídos do estudo caso possuíssem alergia previamente conhecida à hidroxicloroquina ou cloroquina ou se tivessem alguma outra contraindicação para o uso dessas drogas, como retinopatia, deficiência de G6PD e presença de intervalo QT prolongado. Lactantes e grávidas também foram excluídas do estudo, baseando-se em sua declaração e testes de gravidez quando requisitados.

Consentimento informado

Antes de serem incluídos, os pacientes que preenchiam os critérios primários tiveram que consentir em participar do estudo. Um termo de consentimento por escrito foi obtido de pacientes adultos (≥ 18 anos) ou de pais ou guardiões legais de menores de idade (<18 anos). Um documento que esclarece todos os riscos e benefícios associados à participação no estudo foi entregue a cada paciente. Os pacientes receberam informações sobre seu estado clínico durante o atendimento independente da participação no estudo. A respeito da identificação dos pacientes, foi atribuído um número de forma sequencial aos pacientes incluídos, de acordo com o número de pacientes alocados em cada centro de estudo. O estudo foi conduzido de acordo com o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) e suas orientações para boa prática médica, com a Declaração de Helsinki e com procedimentos operacionais padrão.

O protocolo, apêndices e outros documentos relevantes foram enviados à Agência Nacional Francesa de Segurança de Medicamentos (ANSM) (2020-000890-25) e ao Comitê de Ética Francês (CPP Ile de France) (20.02.28.99113) para revisão e aprovação nos dias 5 e 6 de março de 2020, respectivamente. Este ensaio está

registado no Registro de Ensaios Clínicos da União Europeia, número 2020-000890-25.

Procedimento

No dia-0, os pacientes foram vistos para inscrição, coleta de dados iniciais e tratamento, e novamente para um acompanhamento diário durante 14 dias. Todos os dias, os pacientes receberam um exame clínico padrão e, quando possível, uma amostra de material da nasofaringe era coletada. Todos os dados clínicos foram coletados utilizando questionários padrão. Todos os pacientes no centro de Marselha foram submetidos ao uso de 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina oral, três vezes ao dia durante 10 dias (nesta fase preliminar, não inscrevemos crianças no grupo de tratamento, visto que dados mostram que que crianças desenvolvem sintomas brandos da COVID-19 [4]). Os pacientes que rejeitaram o tratamento ou que apresentavam um critério de exclusão serviram como controles no centro de Marselha. Pacientes em outros centros não foram tratados com hidroxicloroquina e também serviram como controles. Tratamento sintomático e antibióticos como medida de prevenção contra infecções bacterianas superpostas foi fornecido por investigadores baseado em julgamento clínico. A hidroxicloroquina foi fornecida pela *National Pharmacy of France* por demanda nominal.

Classificação clínica

Os pacientes foram agrupados em três categorias: assintomáticos; pacientes com infecções de trato respiratório superior (ITRS), caso apresentassem rinite, faringite ou febre baixa isolada e mialgia; e pacientes com infecções do trato respiratório inferior (ITRI), caso apresentassem sintomas de pneumonia ou bronquite.

Ensaio de PCR

O RNA do SARS-CoV-2 foi acessado por PCR por transcrição reversa em tempo real (RT-PCR).

Dosagem de hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina nativa foi dosada de amostras sanguíneas de pacientes por UHPLC-UV utilizando um

protocolo já descrito. O pico do cromatógrafo aos 1,05 minutos de retenção corresponde ao metabólito da hidroxicloroquina. A concentração sérica desse metabólito é deduzida pela absorção UV, assim como a concentração da hidroxicloroquina. Considerando ambas as concentrações, obtém-se uma estimativa da concentração sérica inicial da hidroxicloroquina.

Cultura

Para todos os pacientes, 500 µL de líquido coletado do *swab* de nasofaringe foi passado por um filtro de centrífuga com poros de 0,22 µm (Merck milipore, Darmstadt, Germany), e então foram inoculados em poços de microplacas de 96 poços, dentre os quais 4 continham células Vero E-6 (ACC CRL-1586) em cultura de Minimum Essential Medium (MEM) com 4% de soro bovino fetal e 1% de glutamina. Depois da centrifugação a 4,000 g, as microplacas foram incubadas a 37°C. As placas foram observadas diariamente para controle de efeitos citopáticos. A detecção pressuposta de vírus no sobrenadante foi feita utilizando SU5000 SEM (Hitachi) e então confirmada pelo RT-PCR específico.

Resultado

O desfecho primário foi a eliminação viral no sexto dia após o início do estudo. Desfechos secundários foram a taxa de eliminação (clearance) viral durante o período de estudo, o acompanhamento clínico (temperatura, frequência respiratória, tempo de estadia no hospital e mortalidade) e a ocorrência de efeitos colaterais.

Estatísticas

Assumindo uma eficácia de 50% da hidroxicloroquina em reduzir a carga viral no sétimo dia, uma potência de 85%, uma taxa de 5% de erro tipo I e 10% de perda de seguimento, calculamos que um total de 48 pacientes portadores da COVID-19 (24 casos no grupo da hidroxicloroquina e 24 no grupo controle) seriam necessários para a análise (Fleiss com CC). As diferenças estatísticas foram avaliadas através do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fischer como variáveis categóricas. Dados quantitativos foram comparados

utilizando o teste t de Student. As análises foram executadas na versão 14.2 do Stata.

3. Resultados (resultados detalhados estão disponíveis na tabela suplementar 1).

Apresentação clínica e demográfica

Nós registramos 36 dos 42 pacientes encaixados nos critérios de inclusão desse estudo e que possuíam, ao menos, seis dias de acompanhamento até o momento da presente análise. Um total de 26 pacientes receberam hidroxicloroquina e 16 foram pacientes de grupo controle. Seis pacientes tratados com hidroxicloroquina perderam acompanhamento durante a pesquisa por conta de uma prematura suspensão do tratamento. As razões para isso são as seguintes: três pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI), incluindo um deles transferido no dia dois, pós-inclusão no estudo, o qual possuía PCR-positivo no dia 1; um transferido no dia 3, pós-inclusão, que possuía PCR-positivo nos dias 1 e 2 e outro transferido no dia 4, pós-inclusão, que possuía PCR-positivo nos dias 1 e 3; um paciente faleceu no dia 3, pós-inclusão, e possuía PCR-negativo no dia 2; um paciente decidiu deixar o hospital no dia 3, pós-inclusão, e possuía PCR-negativo nos dias 1 e 2; finalmente, um paciente parou o tratamento no dia 3, pós-inclusão, por causa de náuseas e foi PCR-positivo nos dias 1, 2 e 3. Os resultados apresentados aqui são, portanto, dos 36 pacientes (20 tratados com hidroxicloroquina e 16 pacientes de controle). Nenhum dos pacientes de controle foi perdido durante o acompanhamento. Dados demográficos básicos e estado clínico são apresentados na Tabela 1. No geral, 15 pacientes eram homens (41,7%) com a média de idade de 45,1 anos. A proporção de pacientes assintomáticos foi 16,7%, de pacientes com sintomas de infecção do trato respiratório superior foi 61,1% e de pacientes com sintomas de infecção do trato respiratório inferior foi de 22,2%. Todos os pacientes com sintomas de infecção do trato respiratório inferior, tiveram pneumonia confirmada por Tomografia Computadorizada.

Pacientes tratados com hidroxicloroquina eram mais velhos que os pacientes pertencentes ao grupo controle (51,2 anos contra 37,3 anos). Nenhuma diferença significativa foi observada, entre pacientes tratados com hidroxicloroquina e pacientes controle em relação ao gênero, estado clínico e duração dos sintomas antes da inclusão (Tabela 1). Dentre os pacientes tratados por hidroxicloroquina, seis pacientes receberam azitromicina (500 mg no dia 1, seguido por 250 mg por dia, durante os próximos 4 dias) com intuito de prevenir infecções bacterianas concomitantes sob um controle diário por eletrocardiograma. Acompanhamento clínico e ocorrência de efeitos secundários serão descritos em um artigo futuro ao final do ensaio.

Dosagem de Hidroxicloroquina

A média de concentração do soro de Hidroxicloroquina foi 0,46 µg/ml+0,2 (N=20).

Efeito da hidroxicloroquina sobre a carga viral

A proporção de pacientes que tiveram resultado PCR-negativo em amostras nasofaríngeas variou significativamente entre os pacientes tratados e controle, durante os dias 3, 4, 5 e 6 pós-inclusão (tabela 2). No dia 6, pós-inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram, virologicamente, curados em comparação com 12,5% do grupo de controle ($p=0,001$).

Quando comparados os efeitos do tratamento unicamente por hidroxicloroquina com os efeitos do tratamento por combinação entre hidroxicloroquina e azitromicina, a proporção de pacientes PCR-negativos para amostras nasofaríngeas, foi significativamente diferente entre os dois grupos, durante os dias 3, 4, 5 e 6 pós-inclusão (Tabela 3). No dia 6, pós-inclusão, 100% dos pacientes tratados com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparado com 51,7% nos pacientes tratados, unicamente, por hidroxicloroquina e 12,5% no grupo de controle ($p<0,001$). Esses resultados estão resumidos nas Figuras 1 e 2. O efeito das drogas foi significativamente maior em pacientes com infecção do

trato respiratório superior e infecção do trato respiratório inferior, quando comparado aos pacientes assintomáticos com $p<0,05$ (dados não mostrados). É de se destacar o caso de um paciente o qual ainda era PCR-positivo no sexto dia pós-inclusão sendo tratado apenas com hidroxicloroquina recebeu azitromicina, juntamente com hidroxicloroquina no dia 8 pós-inclusão e curou sua infecção no dia 9 pós-infecção. Em contrapartida, um dos pacientes sobre tratamento com hidroxicloroquina combinada com azitromicina, que foi PCR-negativo no dia 6 pós-inclusão, foi PCR-positivo, em baixo grau, no dia 8 pós-inclusão.

Culturas

Nós isolamos SARS-CoV-2 em 19 de 25 amostras clínicas de pacientes.

4. Discussão

Por razões éticas e porque nossos primeiros resultados foram tão significantes e evidentes, nós decidimos compartilhar nossos achados com a comunidade médica, visto a necessidade urgente de uma droga efetiva contra o SARS-CoV-2 no atual contexto de pandemia.

Mostramos aqui que a hidroxicloroquina é eficiente em eliminar a carga viral do SARS-CoV-2 na nasofaringe de pacientes com COVID-19 em apenas 3 a 6 dias, na maioria dos pacientes. Uma diferença significativa foi observada entre pacientes tratados com hidroxicloroquina e controles, começando no terceiro dia após inclusão. Esses resultados são de grande importância porque um artigo recente mostrou que a média de duração da excreção viral, em pacientes sofrendo com COVID-19 na China, foi 20 dias (sendo a duração mais longa de até 37 dias).

Muito recentemente, uma equipe chinesa publicou resultados de um estudo demonstrando que cloroquina e hidroxicloroquina inibem SARS-CoV-2 in vitro, sendo que a hidroxicloroquina ($EC_{50}=0,72\text{ }\mu\text{M}$) se mostrou mais potente que a cloroquina ($EC_{50}=5,47\text{ }\mu\text{M}$). Esses

resultados in vitro corroboram com os nossos resultados clínicos. Os valores-alvo indicados nesse artigo foram alcançados em nossos experimentos. O perfil de toxicidade dose-dependente mais seguro em humanos, comparado com o da cloroquina, permite o uso de doses clínicas de hidroxicloroquina que superam o EC₅₀ observado in vitro.

Nossos resultados preliminares também sugerem um efeito sinérgico na combinação de hidroxicloquina e azitromicina. A azitromicina tem mostrado ser ativa in vitro contra os vírus da Zika e Ebola, e na prevenção de infecções graves de trato respiratório quando administrada com pacientes sofrendo com infecção viral. Esse achado deve ser explorado futuramente para saber se a combinação é mais efetiva especialmente em casos mais severos. O potencial risco de prolongamento do intervalo QT induzido pela associação desses dois medicamentos não foi bem estabelecido ainda, mas deve ser considerado. Como para cada tratamento, o custo benefício do risco deve ser avaliado individualmente. Estudos adicionais sobre essa combinação são necessários, visto que pode agir tanto como terapia antiviral contra o SARS-CoV-2 e como prevenção de infecções bacterianas concomitantes.

A causa da falha do tratamento de hidroxicloroquina deve ser investigado ao testar as cepas isoladas de SARS-CoV-2 que não foram responsivas, analisando o seu genoma e investigando fatores do hospedeiro que podem estar associados com o metabolismo da hidroxicloroquina. A ocorrência de falha da

hidroxicloroquina em dois pacientes (mãe e filho) é mais sugestiva do último mecanismo de resistência.

Tais resultados são promissores e abrem a possibilidade de definir estratégias internacionais para aqueles que tomam decisões para combater esta infecção viral emergente em tempo-real, mesmo que outras estratégias e pesquisas - incluindo o desenvolvimento vacinas - possam ser efetivas, mas somente no futuro. Portanto, nós recomendados que os pacientes com COVID-19 sejam tratados com hidroxicloroquina e azitromicina para curar a infecção e limitar a transmissão do vírus para outras pessoas, a fim de limitar a propagação do COVID-19 no mundo. Trabalhos adicionais também são necessários para determinar se esses compostos poderiam ser úteis como quimioprofilaxia para prevenir a transmissão do vírus, especialmente em trabalhadores da área da saúde. Nossa estudo tem algumas limitações, incluindo: uma amostra de tamanho pequeno, um acompanhamento até o desfecho de longo prazo limitado e a saída de seis pacientes do estudo. Contudo, no atual contexto, nós acreditamos que nossos resultados devem ser compartilhados com a comunidade científica.

Agradecimentos

Nós agradecemos Céline Boschi, Stéphanie Branger, Véronique Filosa, Géraldine Gonfier, Nadège Palmero, Magali Richez e todas as equipes clínicas, técnicas e paramédicas das unidades hospitalares e laboratórios pelo seu apoio neste contexto difícil.

Tabela 1. Características da população em estudo

	Idade (anos)			Gênero masculino		Status Clínico				Tempo entre início dos sintomas e inclusão (dias)		
	Média ± DV	t	Valor de p	n (%)	Valor de p	Assintomático	IVAS	IVAI	Valor de p	Média ± DV	t	Valor de p
Pacientes tratados com Hidroxicloroquina (N=20)	51,2 ± 18,7	-1,95	0,06	9 (45,0)	0,65	2 (10,0)	12 (60,0)	6 (30,0)	0,30	4,1 ± 2,6	-0,15	0,88

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Pacientes controle (N=16)	37,3 ± 24,0			6 (37,5)		4 (25,0)	10 (62,5)	2 (12,5)		3,9 ± 2,8	
Total (36)	45,1 ± 22,0			15 (41,7)		6 (16,7)	22 (61,1)	8 (22,2)		4,0 ± 2,6	

IVAS: infecção das vias respiratórias superiores, IVAI: infecção das vias respiratórias inferiores

*As porcentagens podem não totalizar 100 devido ao arredondamento.

*A variação normal de frequência respiratória (em respirações por minuto) foram as seguintes: 40 a 60 para recém-nascidos, 30 a 40 para crianças com menos de 1 ano de idade, 25 a 30 para aquelas com 4 a 7 anos, 18 a 20 para aquelas com 8 a 14 anos de idade, e 12 a 20 para aqueles com mais de 14 anos de idade. Taquipneia refere-se a uma frequência respiratória maior que o limite superior da faixa normal de acordo com a idade.

*As variações normais da frequência de pulso (em batimentos por minuto) foram as seguintes: 120 a 140 para recém-nascidos, 110 a 130 para crianças com menos de 1 ano de idade, 100 a 120 para aqueles com 1 a 3 anos, 100 a 120 para aqueles com 1 a 3 anos de idade, 80 a 100 para aqueles com 4 a 7 anos de idade, 70 a 90 para aqueles com 8 a 14 anos de idade, e 60 a 70 para aqueles maiores de 14 anos de idade. Taquicardia refere-se a uma frequência de pulso maior que o limite superior da faixa normal de acordo com a idade.

Tabela 2. Proporção de pacientes com cura virológica (PCR de nasofaringe negativo) por dia, em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina e em pacientes com COVID-19 controles

	Dia 3 após inclusão			Dia 4 após inclusão			Dia 5 após inclusão			Dia 6 após inclusão		
	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p
Pacientes tratados com Hidroxicloroquina (N=20)	10/20	50,0	5	12/20	60,0	0,04	13/20	65,0	0,006	14/20	70,0	0,001
Pacientes controle (N=16)	1/16	6,3		4/16	25,0		3/16	18,8		2/16	12,5	

*Pacientes controle de outros centros, que não Marseille, não foram submetidos a retirada de amostras diária, mas foram retirados a cada dois dias na maioria dos casos, foram considerados positivos para PCR quando realmente positivos no(s) dia(s) anterior(es) e no(s) dia(s) após o(s) dia(s) com dados ausentes.

Tabela 3. Proporção de pacientes com cura virológica ((PCR de nasofaringe negativo) por dia, em pacientes com COVID-19 tratados com somente com hidroxicloroquina, em pacientes com COVID-19 tratados com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina, e em pacientes com COVID-19 controles.

	Dia 3 após inclusão			Dia 4 após inclusão			Dia 5 após inclusão			Dia 6 após inclusão		
	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p	Número de pacientes negativos/ Número total de pacientes	%	Valor de p
Pacientes controle	1/16	6,3		4/16	25,0		3/16	18,8		2/16	12,5	
Pacientes tratados somente com Hidroxicloroquina	5/14	35,7	0.002	7/14	50,0	0.05	7/14	50,0	0.002	8/14	57,1	<0.001
Pacientes tratados com Hidroxicloroquina e Azitromicina em combinação	5/6	83,3		5/6	83,3		6/6	100		6/6	100	

Tabela Suplementar 1. URTI: infecção em trato respiratório superior, LRTI: infecção em trato respiratório inferior,POS: PCR positivo, NEG: PCR negativo (Valor de CT \geq 35), ND: PCR não feito.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Status Clínico	Tempo entre inicio dos sintomas e inclusão (dias)	Tratamento com Hidroxicloroquina	Concentração em $\mu\text{g/ml}$ de Hidroxicloroquina no plasma (dia da dosagem)	Tratamento com Azitomicina	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
1	10	M	Assintomático	-	Não	-	Não	31	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
2	12	F	Assintomático	-	Não	-	Não	26	ND	33	34	NEG	34	NEG
3	14	F	Assintomático	-	Não	-	Não	26	31	23	22	27	NEG	26
4	10	M	Assintomático	-	Não	-	Não	24	NEG	33	33	NEG	NEG	32
5	20	M	URTI	4	Não	-	Não	24	24	24	27	NEG	31	29
6	65	F	URTI	2	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	POS	ND	POS
7	46	M	URTI	Desconhecido	Não	-	Não	28	ND	ND	ND	ND	26	ND
8	69	M	LRTI	2	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	POS	POS	POS
9	62	F	LRTI	10	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	POS	ND	POS
10	66	F	URTI	0	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	ND	ND	POS
11	75	F	URTI	3	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	POS	ND	ND
12	23	F	URTI	5	Não	-	Não	ND	ND	POS	ND	POS	ND	ND
13	45	F	URTI	Desconhecido	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	POS	ND	POS
14	16	M	URTI	2	Não	-	Não	POS	ND	POS	ND	ND	POS	ND
15	42	F	URTI	5	Não	-	Não	ND	ND	ND	POS	ND	POS	ND
16	23	F	URTI	6	Não	-	Não	POS	ND	ND	ND	POS	ND	ND
17	44	F	URTI	6	Sim	0,519 (D6)	Não	30	ND	29	26	32	26	31
18	54	M	Assintomático	-	Sim	0,462 (D6)	Não	29	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
19	25	M	URTI	3	Sim	0,419 (D6)	Não	23	25	28	25	NEG	NEG	NEG
20	59	F	Assintomático	-	Sim	0,288 (D4)	Não	30	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
21	49	F	URTI	1	Sim	0,621 (D6)	Não	34	27	19	16	34	24	22
22	24	F	URTI	10	Sim	0,723 (D6)	Não	28	NEG	32	34	NEG	NEG	NEG
23	81	F	LRTI	2	Sim	0,591 (D6)	Não	22	21	30	NEG	32	28	NEG
24	85	F	LRTI	1	Sim	0,619 (D6)	Não	17	21	23	21	26	24	24
25	40	M	URTI	3	Sim	0,418 (D6)	Não	22	ND	28	21	15	20	17
26	53	M	URTI	5	Sim	0,515 (D6)	Não	27	28	32	31	NEG	NEG	NEG
27	63	F	URTI	8	Sim	0,319 (D4)	Não	34	NEG	30	NEG	NEG	NEG	NEG
28	42	F	URTI	1	Sim	0,453 (D6)	Não	19	16	17	17	19	20	31
29	87	F	URTI	5	Sim	0,557 (D6)	Não	25	30	NEG	NEG	ND	ND	ND
30	33	M	URTI	2	Sim	0,194 (D2)	Não	15	23	26	26	NF	32	32
31	53	F	LRTI	7	Sim	1,076 (D6)	Sim	28	31	34	NEG	34	NEG	NEG
32	48	M	URTI	2	Sim	0,57 (D6)	Sim	23	29	29	NEG	NEG	NEG	NEG
33	50	F	LRTI	5	Sim	0,827 (D6)	Sim	30	27	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
34	20	M	URTI	2	Sim	0,381 (D6)	Sim	27	31	29	NEG	NEG	NEG	NEG
35	54	M	LRTI	6	Sim	0,366 (D4)	Sim	24	ND	ND	29	NEG	NEG	NEG
36	60	M	LRTI	4	Sim	0,319 (D4)	Sim	29	31	31	NEG	NEG	NEG	NEG

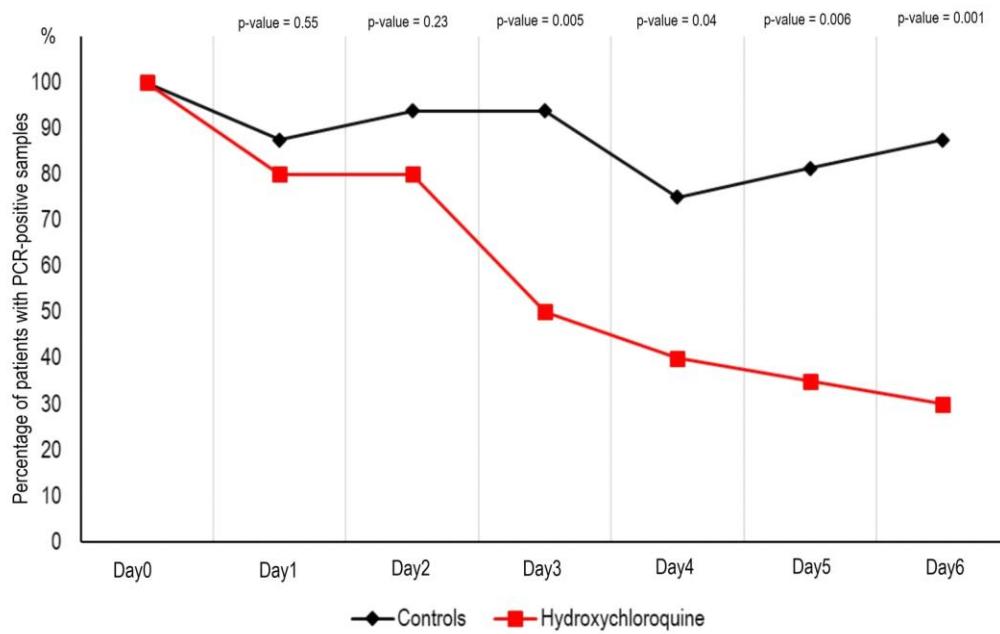
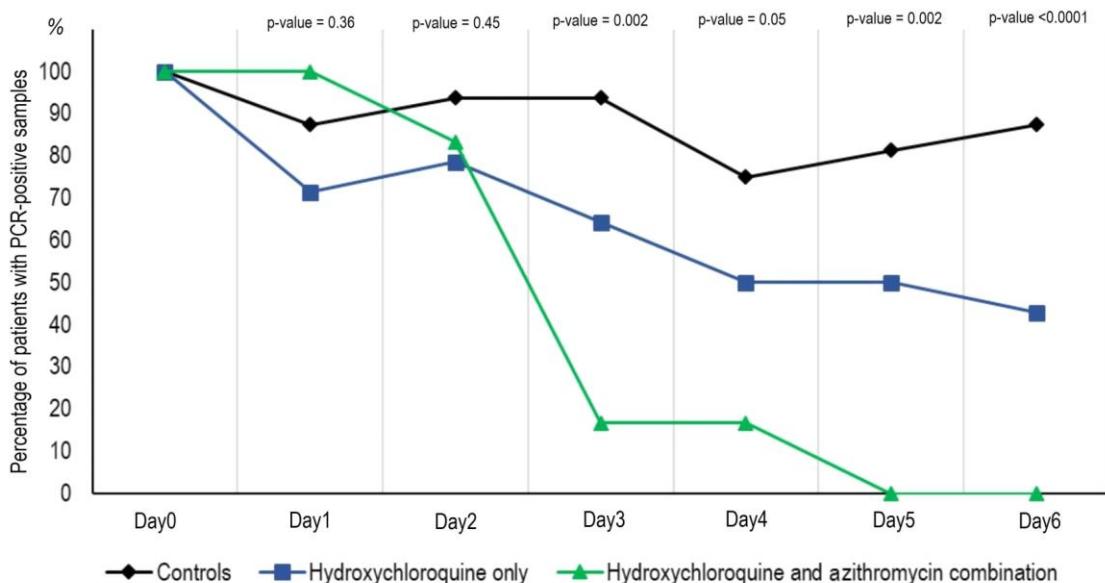
Figura 1. Porcentagem de pacientes com PCR de amostra de nasofaringe positivo da inclusão até o sexto dia após inclusão em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina e pacientes com COVID-19 controles.Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Figura 2. Porcentagem de pacientes com PCR de amostra de nasofaringe positivo da inclusão até o sexto dia após inclusão em pacientes com COVID-19 tratados somente com hidroxicloroquina, pacientes com COVID-19 tratados com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina, e pacientes com COVID-19 controles.



Referências

- [1] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17:105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. [Epub ahead of print]
- [2] Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence". *Int J Antimicrob Agents*. 2020 [Epub ahead of print]
- [3] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>]

- [4] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
- [5] Santé Publique France. Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France et Monde [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>]
- [6] Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 15:105923. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923. [Epub ahead of print]
- [7] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and

hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 [Epub ahead of print]

16

[8] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;10-0282.

[9] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047. [Epub ahead of print]

[10] Chinese Clinical Trial Registry. <http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx?title=%E6%B0%AF%E5%96%B9&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=ðicalcommitteesanction=&sponsor=&studyaim=&studyailmentcode=&studytype=0&studystage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudyexecutetime=&recruitmentstatus=0&gender=0&agreetosign=&secsponsor=®no=®status=0&country=&province=&city=&institution=&institutionlevel=&measure=&intercode=&sourceofspends=&createyear=0&isuploadedrf=&whetherpublic=&btngo=btn&verifycode=&page=1>

[11] Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

17

[12] Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-2849.

[13] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.

[14] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]

[15] Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Ardit-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):167-73.

[16] Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Dec;31(6):463-470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489. [x] Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

[17] Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M et al. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Med Infect Dis*. 2020 [Epub ahead of print].

18

- [18] Armstrong N, Richez M, Raoult D, Chabriere E. Simultaneous UHPLC-UV analysis of hydroxychloroquine, minocycline and doxycycline from serum samples for the therapeutic drug monitoring of Q fever and Whipple's disease. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2017; 1060, 166-172.
- [19] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]
- [20] Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Dec 13;113(50):14408-14413. Epub 2016 Nov 29.
- [21] Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, Kolokoltsov A, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015 Jul 10;1(7):317-26. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00030. Epub 2015 May 11.
- [22] Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina, JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals.* 2018 10(1):6-11. doi: 10.4172/1948-5964.1000173.
- [23] Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Nov 17;314(19):2034-2044. doi: 10.1001/jama.2015.13896.

Traduzido por¹: Natalie Toki Komori, Victoria Castello Branco I. de Mattos e Thiago de Carvalho Icochama

Revisado por¹: Bianca Luiza Melo de Assis, Bianca de Carvalho Rojo e Isadora Maria Pilati Campos.

Supervisão²: Rafael Lirio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: **SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions**

Autores: Yuen, Kit-San; Ye, Zi-Wei; Fung, Sin-Yee; et al.

Publicado em: Cell & Biosciense, 16 March 2020

DOI: doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4

SARS-CoV-2 e COVID-19: as questões de pesquisa mais importantes

Resumo: A doença Coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela síndrome respiratória severa e aguda (SARS-CoV-2) é uma emergência de saúde global em andamento. Aqui, elencamos as nove maiores questões de pesquisa a respeito da transmissão do vírus, disseminação assintomática e pré-sintomática do vírus, diagnóstico, tratamento, desenvolvimento de vacina, origem do vírus e patogênese viral.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, novo coronavírus 2019 (2019-nCoV), pneumonia do novo coronavírus (NCP)

O 2019-nCoV causa um surto em andamento de uma doença do trato respiratório inferior chamada inicialmente pelo governo Chinês de pneumonia do novo coronavírus (NCP). O nome da doença foi subsequentemente recomendado como COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde. Enquanto isso, 2019-nCoV foi renomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus. A partir de 24 de fevereiro de 2020, mais de 80.000 casos confirmados incluindo mais de 2.700 mortes relatadas ao redor do

mundo, afetando, no mínimo, 37 países. A OMS declarou esse cenário como uma emergência de saúde global no final de janeiro de 2020. O epicentro desse surto em andamento é a cidade de Wuhan na Província de Hubei da China central, sendo que o mercado atacadista de frutos do mar de Huanan é pelo menos um dos lugares onde SARS-CoV-2 proveniente de um animal desconhecido deve ter ultrapassado a barreira entre espécies para infectar humanos.

Um estudo pioneiro conduzido na cidade de Shenzhen, próximo de Hong Kong, por um grupo de clínicos e cientistas da Universidade de Hong Kong, providenciaram a primeira evidência concreta da transmissão da SARS-CoV-2 humano a humano [1]. Esse é um excelente exemplo de como um estudo clínico de alta qualidade pode fazer uma grande diferença no enquadramento político. Várias características clínicas importantes da COVID-19 também foram documentadas nesse estudo. Primeiro, uma taxa de ataque de 83% no contexto familiar é assustadoramente alta, indicando a alta transmissibilidade da SARS-CoV-2. Segundo, as manifestações clínicas da COVID-19 nessa gama familiar de leve a moderado com sintomas mais sistemáticos e anormalidades radiológicas mais graves

vistas em pacientes mais velhos. Geralmente, COVID-19 parece ser menos grave que a SARS. Terceiro, uma criança assintomática foi encontrada com opacidades pulmonares em vidro-fosco em seu pulmão e RNA de SARS-CoV-2 em sua amostra de escarro. Esse achado de disseminação assintomática do vírus aumenta a possibilidade da transmissão do SARS-CoV-2 de portadores assintomáticos para outros, que mais tarde serão confirmados por outros [2]. Finalmente, a apresentação de diarreia em dois adultos jovens da mesma família sugere também a possibilidade do envolvimento do trato gastrointestinal na infecção da SARS-CoV-2 e de transmissão fecal-oral. O estudo criou as condições para o controle e gerenciamento da COVID-19 [1]. O trabalho foi concluído em tempo hábil e os pesquisadores demonstraram grande coragem e liderança em um momento de muita dificuldade quando as autoridades Chinesas não conseguiram reconhecer a transmissão generalizada pessoa a pessoa da SARS-CoV-2 antes de 20 de janeiro de 2020.

Vários artigos interessantes sobre a SARS-CoV-2 e COVID-19 foram publicados nas últimas semanas para relatar o reservatório evolutivo [3], possível hospedeiro intermediário [4] e sequência genômica [5] do SARS-CoV-2, assim como as características clínicas da COVID-19 [6,7]. Em vista desses achados e das urgentes necessidades de prevenção e controle do SARS-CoV-2 e COVID-19, neste artigo destacamos as questões de pesquisa mais importantes no campo a partir de nossas perspectivas pessoais.

A primeira questão diz respeito a como o SARS-CoV-2 é transmitido atualmente no epicentro de Wuhan. A fim de minimizar a disseminação do SARS-CoV-2, a China bloqueou Wuhan e cidades vizinhas desde o dia 23 de janeiro de 2020. A medida de controle sem precedentes, incluindo a suspensão de todo transporte urbano, aparentemente foi bem-sucedida no sentido de prevenir mais disseminações do SARS-CoV-2 para outras cidades. Contudo, o número de casos confirmados em Wuhan continua aumentando. Portanto, é crucial determinar se o aumento é devido a um grande número de indivíduos infectados antes do bloqueio e/ou falha na prevenção da disseminação

intrafamiliar, transmissão adquirida no hospital ou comunitária. Baseado no número de casos exportados de Wuhan para cidades de fora da China continental, foi previsto que possa haver mais de 70.000 indivíduos infectados com SARS-CoV-2 em 25 de janeiro de 2020 em Wuhan [8]. Isso deve ser determinado experimentalmente em Wuhan, conforme discutido abaixo e revelará se o número real de pessoas infectadas e portadores assintomáticos são, de fato, severamente subestimados. Além da detecção de RNA viral, a medição de anticorpos IgM e IgG bem como de抗ígenos seria muito útil. Várias áreas residenciais representativas devem ser selecionadas para uma análise detalhada para que um panorama geral seja obtido. A análise deve incluir todos os indivíduos saudáveis e doentes na área, com o objetivo de identificar pessoas que se recuperaram de uma infecção ou que estão tendo uma infecção ativa. A relação de portadores assintomáticos também deve ser determinada. A análise também deve se estender para detecção de RNA e antígeno do vírus da gripe. A atividade da gripe sazonal em Wuhan também atingiu um pico no início de 2020. Será interessante avaliar se a temporada de gripe terminou e quantas pessoas com febre no momento estão realmente infectadas com o vírus da gripe. Medidas precisas de controle para SARS-CoV-2 devem ser projetadas sob medida para grupos de alto risco com base nos resultados dessa análise. Diferenciar pessoas com gripe e preveni-las da infecção por SARS-CoV-2 em ambiente hospitalar pode ser essencial.

A segunda questão é o quanto transmissível e patogênico é o SARS-CoV-2 em disseminações terciárias e quaternárias para os seres humanos. A transmissão contínua de SARS-CoV-2 em Wuhan sugere que as disseminações terciária e quaternária ocorreram. Comparado com a disseminação primária e secundária, durante a qual o SARS-CoV-2 foi transmitido de animal para humano e de humano para humano, a taxa de transmissão tem aumentado e a patogenicidade diminuída? Alternativamente, o vírus é menos transmissível após várias passagens em humanos? A análise retrospectiva de todos os casos confirmados em Wuhan deve ser muito informativa. As respostas às

questões acima são a chave para o desfecho desse surto. Se a transmissão é enfraquecida, o surto pode finalmente chegar a um fim no qual o SARS-CoV-2 é erradicado nos humanos. Inversamente, se a transmissão efetiva puder se sustentar, a chance do SARS-CoV-2 tornar-se outro coronavírus humano adquirido na comunidade aumenta, assim como os outros quatro coronavírus humanos (229E, OC43, HKU1 e NL63), causando apenas resfriado comum. O número reprodutivo básico (R_0) da SARS-CoV-2 foi estimado em 2,68, resultando em um tempo de duplicação da epidemia de cerca de 6,4 dias [8]. Outras estimativas de R_0 podem subir até 4, superior ao do SARS-CoV, que é inferior a 2. A determinação do R_0 real esclarecerá se, e até que ponto, medidas de controle de infecção são eficazes.

A terceira questão diz respeito à importância da excreção do vírus assintomático e pré-sintomático na transmissão do SARS-CoV-2. A excreção viral nas fases assintomática e pré-sintomática apresenta um grande desafio ao controle de infecções [1, 2]. Além disso, pacientes com sintomas leves e inespecíficos também são difíceis de identificar e colocar em quarentena. Notavelmente, a ausência de febre na infecção por SARS-CoV-2 (12,1%) é mais frequente do que no SARS-CoV (1%) e por infecção por Coronavírus por Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS-CoV; 2%) [6]. Em vista disso, a efetividade de usar a detecção de febre como método de vigilância deve ser revista. No entanto, com base em estudos anteriores sobre o vírus influenza e coronavírus humano adquirido na comunidade, as cargas virais nos portadores assintomáticos são relativamente baixas [9]. Se esse também é o caso do SARS-CoV-2, o risco deve permanecer baixo. Estudos sobre história natural da infecção por SARS-CoV-2 em humanos são necessários com urgência. Identificando uma coorte de portadores assintomáticos em Wuhan e acompanhando suas cargas virais, as apresentações clínicas e títulos de anticorpos ao longo do tempo fornecerão pistas sobre quantos dos indivíduos apresentam sintomas em uma fase posterior, se a excreção dos vírus desses indivíduos é de fato menos vigorosa e com que

frequência eles podem transmitir o SARS-CoV-2 para outros.

A quarta questão diz respeito à importância da via fecal-oral na transmissão de SARS-CoV-2. Além da transmissão por gotículas e contato próximo, a via fecal-oral de SARS-CoV mostra-se importante em determinadas circunstâncias. O envolvimento gastrointestinal da infecção por SARS-CoV-2 e o isolamento de SARS-CoV-2 de amostras fecais de pacientes dão suporte à importância da via fecal-oral na transmissão do SARS-CoV-2. Embora a diarreia seja raramente observada em estudos com grandes coortes [6, 7], a possibilidade de transmissão de SARS-CoV-2 via esgoto, resíduos, água contaminada, sistema de ar condicionado e aerossóis não pode ser subestimada, principalmente em casos como o do cruzeiro Diamond Princess, com 3.700 pessoas, entre as quais pelo menos 742 foram confirmados para a infecção por SARS-CoV-2, plausivelmente como resultado de um evento de superdispersão. Investigações adicionais são necessárias para determinar o papel da transmissão via fecal-oral nesses casos e dentro das áreas residenciais representativas selecionadas para estudos epidemiológicos detalhados em Wuhan, conforme discutido anteriormente.

A quinta questão diz respeito a como o COVID-19 deve ser diagnosticado e quais reagentes de diagnóstico devem ser disponibilizados. A detecção de RNA do SARS-CoV-2 baseado na RT-PCR de amostras respiratórias fornece o único teste diagnóstico específico na fase inicial do surto. Esse teste tem desempenhado um papel muito crítico na detecção precoce de pacientes infectados com SARS-CoV-2 fora de Wuhan, implicando que ocorreu uma infecção generalizada do vírus em Wuhan pelo menos no início de 2020. Isso também pressionou as autoridades chinesas a reconhecer a gravidade da situação. Devido a dificuldades na amostragem e em outros problemas técnicos neste teste, em um ponto no início de fevereiro, pacientes diagnosticados clinicamente com opacidades pulmonares em vidro fosco típicas na TC do tórax também foram contados como casos confirmados, para que os pacientes fossem

identificados e colocados em quarentena o mais rápido possível. Kits de ELISA para detecção de anticorpos IgM e IgG contra o antígeno N e outras proteínas do SARS-CoV-2 também ficaram disponíveis mais recentemente. Isso tornou possível o diagnóstico específico da infecção em andamento e passada. Particularmente, a soroconversão para anticorpos IgM normalmente ocorre alguns dias mais cedo que o da IgG. Os reagentes de ELISA para detecção de抗ígenos do SARS-CoV-2, como os dos tipos S e N, ainda são necessários com urgência e forneceriam outro teste altamente complementar à detecção de RNA viral.

A sexta questão diz respeito a como o COVID-19 deve ser tratado e quais opções de tratamento devem ser disponibilizadas. O COVID-19 é uma doença autolimitada em mais de 80% dos pacientes. Pneumonia grave ocorreu em 15% dos casos, como revelado em estudos com grandes coortes de pacientes. A fatalidade bruta de casos é de 3,4% em todo o mundo em 25 de fevereiro de 2020. Essa taxa é de 4,4% para pacientes em Wuhan, 4,0% para pacientes em Hubei e 0,92% para pacientes fora de Hubei. A fatalidade extremamente alta em Wuhan pode ser explicada pelo colapso de hospitais, um grande número de pacientes não diagnosticados, tratamento subótimo ou uma combinação desses fatores. Até hoje, nós ainda não possuímos nenhuma droga anti-SARS-CoV-2 específica, mas o remdesivir, medicamento anti-Ebola, pode vir a se tornar uma droga comprovadamente eficaz. Como um análogo de nucleotídeo, o remdesivir mostrou-se eficaz na prevenção da replicação do MERS-CoV em macacos. A gravidade da doença, replicação viral e dano pulmonar foram reduzidos quando o medicamento foi administrado, seja antes ou após infecção com MERS-CoV [10]. Esses resultados fornecem a base para um teste rápido dos efeitos benéficos do remdesivir em relação ao COVID-19. Outros agentes antivirais dignos de mais investigações clínicas incluem ribavirina, os inibidores de protease, como lopinavir e ritonavir, interferon α 2b, interferon β , fosfato de cloroquina e Arbidol. No entanto, também devemos ter em mente os efeitos colaterais desses agentes antivirais. Por exemplo, interferons do tipo I, incluindo interferon α 2b

e interferon β , são bem conhecidos por sua atividade antiviral. Seus efeitos benéficos logo no início da fase de infecção são bem conhecidos. No entanto, a administração numa fase posterior acarreta o risco de que possam piorar a cascata de citocinas e exacerbar a inflamação. Notavelmente, os esteroides tem sido amplamente utilizados experimentalmente no tratamento da SARS e ainda são preferidos por alguns médicos chineses no tratamento de COVID-19. É dito que são capazes de parar a cascata de citocinas e prevenir a fibrose pulmonar. No entanto, a janela em que os esteroides podem ser benéficos para pacientes com COVID-19 é muito estreita. Em outras palavras, os esteroides só podem ser usados quando o SARS-CoV-2 já foi eliminado pela resposta imune sistema imune humano. Caso contrário, a replicação de SARS-CoV-2 será aumentada, levando a exacerbação dos sintomas, propagação substancial do vírus pelo corpo e aumento do risco para transmissão nosocomial e infecção secundária. Nesse sentido, será interessante determinar se os relatos de infecção fúngica nos pulmões de alguns pacientes em Wuhan podem estar relacionados ao uso indevido de esteroides. No entanto, a triagem de novos produtos farmacêuticos, compostos de pequenas moléculas e outros agentes que possuem efeitos potentes contra o SARS-CoV-2 obterá com sucesso novos e melhores compostos e agentes de chumbo que podem ser úteis no tratamento de COVID-19.

A sétima questão é se vacinas inativadas são opções viáveis para o SARS-CoV-2. A chance de que o SARVS-CoV-2 se tornará endêmico em algumas áreas ou mesmo pandêmico aumentou devido à sua alta transmissibilidade, à disseminação assintomática e pré-sintomática do vírus, o alto número de pacientes com sintomas leves, assim como evidências para eventos de grande propagação. Portanto, o desenvolvimento de vacinas se torna necessário para a prevenção e erradicação definitiva do SARS-CoV-2. Vacinas inativas são os principais tipos de vacinas convencionais que poderiam ser facilmente produzidas e rapidamente desenvolvidas. Nesse sentido, os vírions do SARS-CoV-2 podem ser quimicamente e/ou fisicamente inativados para ativar anticorpos neutralizantes. No caso do SARS-

CoV-2 e MERS-CoV, anticorpos neutralizantes foram induzidos com sucesso e de forma robusta por uma vacina inativada em todos os tipos de experimentos feitos em animais, mas existem preocupações quanto à piora do quadro de infecção viral relacionada aos anticorpos e outros problemas de segurança. Enquanto vacinas inativas ainda devem ser testadas, abordagens alternativas incluem vacinas vivas atenuadas, vacinas de subunidades e vacinas à base de vetores. Todos esses merecem mais investigações e testes em animais.

A oitava questão está relacionada com a origem do SARS-CoV-2 e COVID-19. Para resumir, dois vírus parentais do SARS-CoV-2 foram agora identificados. O primeiro é o coronavírus de morcego RaTG13 encontrado em *Rhinolophus affinis* uma espécie de morcego da província de Yunnan e ele compartilha uma identidade de sequência genômica total de 96,2% com o SARS-CoV-2 [3]. Entretanto, RaTG13 pode não ser o antecessor imediato do SARS-CoV-2 porque não é previsto usar o mesmo receptor ACE2 usado pelo SARS-CoV-2 devido a sequência divergir no domínio de ligação ao receptor, compartilhando identidade de apenas 89% na sequência de aminoácidos com a de SARS-CoV-2. O segundo é um grupo de betacoronavírus encontrado em espécies de pequenos mamíferos ameaçados de extinção conhecidos como pangolins [4], os quais são frequentemente consumidos como fonte de proteínas no sul da China. Eles possuem uma sequência de nucleotídeos 90% idêntica ao do SARS-CoV-2, mas carregam um domínio de ligação ao receptor previsto para interagir com ACE2 e compartilham 97,4% da sequência de aminoácidos deste domínio com o SARS-CoV-2. Esse grupo de coronavírus está intimamente relacionado a ambos, tanto ao SARS-CoV-2, quanto ao RaTG13, mas, aparentemente, é improvável que eles sejam os antecessores imediatos do SARS-CoV-2 tendo em vista a divergência da sequência em todo o genoma. Muitas hipóteses envolvendo recombinação, convergência e adaptação têm sido apresentadas para sugerir o provável caminho evolucionário do SARS-CoV-2, mas nenhuma é apoiada por evidências diretas. Ainda não existe concordância sobre quais animais podem servir de reservatórios e hospedeiros intermediários do SARS-

CoV-2. Embora o mercado de frutos do mar de Huanan tenha sido apontado como a fonte original do SARS-CoV-2 e COVID-19, existem evidências para o envolvimento de outros mercados de animais selvagens de Wuhan. Além disso, a possibilidade de um grande disseminador humano no mercado de Huanan ainda não foi descartada. Mais investigações são necessárias para esclarecer as origens do SARS-CoV-2 e COVID-19.

A nona questão se refere ao porquê o SARS-CoV-2 é menos patogênico. Se a patogenicidade reduzida do SARS-CoV-2 é o resultado da adaptação a humanos, será de grande importância identificar as bases moleculares desta adaptação. A indução de uma cascata de citocinas é a principal causa da inflamação patogênica tanto em SARS, quanto COVID-19. O SARS-CoV é conhecido por ser excessivamente potente na supressão da imunidade antiviral e da ativação da resposta pró-inflamatória. É, portanto, intrigante avaliar como o SARS-CoV-2 pode ser diferente do SARS-CoV nas propriedades antagonistas de interferon e nas propriedades ativadoras do inflamassoma. É importante ressaltar que alguns antagonistas de interferon e ativadores do inflamassoma codificados pelo SARS-CoV não são conservadas no SARS-CoV-2. Particularmente, ORF3 e ORF8 no SARS-CoV-2 são altamente divergentes do ORF3a e ORF8b no SARS-CoV, os quais são conhecidos por induzir a ativação do inflamassoma por NLRP3. O ORF3 do SARS-CoV-2 é também显著mente diferente do antagonista de interferon ORF3b do SARS-CoV. Portanto, essas proteínas virais de SARS-CoV e SARS-CoV-2 devem ser comparadas por suas habilidades de modularem respostas antivirais e pró-inflamatórias. A hipótese de que o SARS-CoV-2 pode ser menos eficiente na supressão da resposta antiviral e na ativação do inflamassoma NLRP3 devem ser testadas experimentalmente.

Muito progresso tem sido feito na vigilância e controle de doenças infecciosas na China depois do surto do SARS-CoV em 2003. De lá pra cá, pesquisas virológicas também foram fortalecidas no país. O novo relatório para doenças e o sistema de vigilância funcionaram

relativamente bem durante a pandemia de gripe suína que ocorreu em 2009. Novos patógenos virais, tais como o vírus influenza aviário H7N9 e a síndrome de febre severa trombocitopênica do bunyavirus também foram descobertos nos últimos anos [11, 12], indicando a força e o vigor da vigilância de doenças infecciosas e da pesquisa virológica da China. Entretanto, o atual curso do SARS-CoV-2 não apenas causou significante morbidade e mortalidade na China, mas também revelou grandes problemas sistemáticos de controle e prevenção de doenças infecciosas no país. Infelizmente, muitas lições do surto de 2003 não foram aprendidas. Ressalta-se que os profissionais de controle de doenças, médicos e cientistas não estão interconectados na luta contra o SARS-CoV-2 e COVID-19. Além do mais, decisões importantes não foram feitas por especialistas da área. Assim, espera-se que essas questões sejam tratadas de maneira rápida e decisiva durante e após o surto.

Anteriormente foram discutidas as duas possibilidades de desdobramento deste surto. Se o SARS-CoV-2 não for eliminado dos humanos por meio de quarentena e de outras medidas, ele ainda poderá ser erradicado por meio da vacinação. Se ele se atenuar em um outro coronavírus humano adquirido na comunidade, causando sintomas leves no trato respiratório, semelhante aos outros quatro coronavírus humanos associados ao resfriado comum, também não será um desastre. Antes do SARS-CoV-2 se atenuar em uma forma muito menos virulenta, o diagnóstico precoce e um melhor tratamento para casos graves são a chave para a redução da mortalidade. Devemos nos manter vigilantes, mas existem motivos para um otimismo cauteloso. Redobrar nossos esforços de pesquisa sobre o SARS-CoV-2 e COVID-19 solidificará a base científica por meio das quais decisões importantes são tomadas.

Reconhecimentos:

Agradecimentos a Pearl Chan, Hinson Cheung, Terence Lee e Kam-Leung Siu pela leitura crítica do artigo.

Contribuições de autores:

KSY e DYJ escreveram o artigo com contribuições de ZWY, SYF e CPC. Todos os autores leram e aprovaram o artigo final.

Financiamento:

A pesquisa sobre coronavírus em nosso laboratório foi financiada pelo Departamento de Saúde de Hong Kong e Fundo de Pesquisa Médica (HKM – 15 – M01) e pelo Conselho de Concessões de Pesquisa (T11 – 707 / 15 – R).

Disponibilidade de dados e materiais:

Não aplicável.

Aprovação ética e consentimento em participação:

Não aplicável.

Consentimento para publicações

Não aplicável.

Interesses competitivos:

Nenhum potencial conflito de interesses foi relatado pelos autores.

Detalhes do autor:

¹Escola de Ciências Biomédicas, Universidade de Hong Kong, Laboratório 3 / Bloco F, 21 Sasson Road, Pokfulam, Hong Kong. ²Departamento de Microbiologia, Universidade de Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong.

Referências:

1. Chan JFW, Yuam S, Kok KH, To KKw, Chu J, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CCY, Poom WES, Tspo HW, Lo SKF, Chan KH, Poon VKM, Chan, WM, Ip Jd, Cai JP, Cheng VCC, Chen H, Hui CKM, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a Family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514-23.
2. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA. 2020.

[https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.

[https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7)

4. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, Wei W, Cheung WYM, Li WJ, Li LF, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv*. 2020.

[https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485.](https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485)

5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

6. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22.

7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019, novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*. 2020.

[https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

8. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)

9. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Nordbø SA, Døllner H. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: a 9-year population-based study from Norway. *J Infect Dis*. 2019;219(8):1198–206.

10. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*. 2020.

[https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117.](https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117)

11. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, Chen J, Jie Z, Qiu H, Xu K, Xu X, Lu H, Zhu W, Gao Z, Xiang N, Chen Y, He Z, Gu Y, Zhang Z, Yang Y, Zhao X, Zhou L, Li X, Zou S, Zhang Y, Li X, Yang L, Guo J, Dong J, Li Q, Dong L, Zhu Y, Bai T, Wang S, Hao P, Yang W, Zhang Y, Han J, Yu H, Li D, Gao GF, Wu G, Wang YU, Yuen Z, Shu Y. Human infection with a novel avian-origin influenza virus. *N Engl J Med*. 2013;368:1888–977.

12. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1523–32.

Traduzido por¹: Brenda Malucelli Rocha, Giovanna Dias Escarante, Christyan H.T. Takahashi

Revisado por¹: Erika Yumi Takahashi, João Vitor Taffarel

Supervisão²: Dra. Ana Paula Carneiro Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: *Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

Autores: Shohei Inui , Akira Fujikawa, Motoyuki Jitsu, Naoaki Kunishima, Sadahiro Watanabe, Yuhi Suzuki, Satoshi Umeda, Yasuhide Uwabe

Publicado em: RSNA. March 17,2020

DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>

Achados de Tomografia Computadorizada de Tórax em casos de Coronavírus (COVID-19) em cruzeiro “Diamond Princess”

Propósito

Avaliar os achados de tomografia computadorizada do tórax em uma coorte ambientalmente homogênea do navio de cruzeiro “Diamond Princess” com doença de Coronavírus 2019 (COVID-19).

Materiais e métodos

Este estudo retrospectivo compreendeu 112 casos (idade média, 62 anos \pm 16, faixa 25-93) com COVID-19 confirmado com RT-PCR. As imagens tomográficas foram revisadas e o escore de gravidade da tomografia foi calculado para cada lóbulo e todo o pulmão. Os achados tomográficos foram comparados entre os casos assintomáticos e sintomáticos.

Resultados

Dos 112 casos, 82 (73%) eram assintomáticos, 44 (54%) dos quais apresentavam opacidades pulmonares na TC. Outros 30 (27%) casos eram sintomáticos, 24 (80%) dos quais apresentavam achados anormais na TC. Os casos sintomáticos mostraram opacidades pulmonares e anormalidades das vias aéreas na TC com mais frequência do que os casos assintomáticos [opacidade pulmonar; 24 (80%) vs 44 (54%), anormalidades nas vias aéreas; 15 (50%) vs 15 (18%)]. Os casos assintomáticos apresentaram mais GGO (*Ground-glass opacification/opacity* – Padrão de Vidro Fosco), sobre consolidação (80%), enquanto os casos sintomáticos mostraram mais frequentemente consolidação sobre GGO (38%). O escore de gravidade da TC foi maior nos casos sintomáticos do que nos casos assintomáticos, principalmente nos lobos inferiores [casos sintomáticos vs assintomáticos; lobo inferior direito: 2 \pm 1 (0-4) vs 1 \pm 1 (0-4); lobo inferior esquerdo: 2 \pm 1 (0-3) vs 1 \pm 1 (0-3); pontuação total: 7 \pm 4 (1-17) vs 4 \pm 2 (1-11)].

Conclusão

Este estudo documentou uma alta incidência de alterações subclínicas da TC nos casos com COVID-19. Comparados aos casos sintomáticos, os casos assintomáticos mostraram mais GGO ao longo da consolidação e extensão mais leve da doença na TC.

Sumário

Revelamos uma alta incidência de alterações subclínicas da TC nos casos infectados com COVID-19, que mostraram maior predominância de GGO sobre consolidação e gravidade mais leve na TC do que nos casos sintomáticos.

Pontos chave

- Dos 112 casos analisados, 82 (73%) eram assintomáticos, 44 (54%) dos quais apresentavam alterações pneumônicas na TC. Outros 30 (27%) casos eram sintomáticos, 24 (80%) dos quais apresentavam achados anormais na TC.
- Os casos assintomáticos apresentaram maior predominância do GGO sobre a consolidação (80%), enquanto os casos sintomáticos foram mais propensos a mostrar um predomínio da consolidação sobre o GGO (38%).
- Casos assintomáticos apresentaram escore de gravidade mais leve do que os sintomáticos.

Introdução

A infecção respiratória causada por uma nova cepa de coronavírus não identificada anteriormente em humanos, SARS-CoV-2, recebeu o nome de Coronavirus 2019, COVID-19 (1). Originalmente relatado em dezembro de 2019 como “pneumonia de causa desconhecida” na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, o COVID-19 se espalhou rápida e progressivamente para outras regiões da China e para países asiáticos adjacentes (2).

O Comitê Internacional de Emergência da Organização Mundial da Saúde declarou oficialmente o surto uma

“emergência de saúde pública de interesse internacional” em 30 de janeiro de 2020, e a doença foi declarada pandemia em 11 de março de 2020. Recentemente, o navio de cruzeiro internacional “Diamond Princess”, transportando cerca de 3.700 passageiros, tornou-se temporariamente o maior conjunto de casos de COVID-19 fora da China (3). O navio de cruzeiro atracou na Baía de Yokohama, no Japão, em 3 de fevereiro de 2020 e, após quarentena, os passageiros começaram a desembarcar em 14 de fevereiro de 2020. O Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão informou que dos 1.723 passageiros nacionais, um número acumulado de 454 casos foi reconhecido como portador de patógenos na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), incluindo 189 casos assintomáticos que inicialmente deram negativo em 17 de fevereiro de 2020. Durante e após o período de quarentena, passageiros e membros da tripulação foram encaminhados ao Hospital Central das Forças de Autodefesa do Japão pelo governo.

O curso clínico e o espectro de padrões radiológicos observados no COVID-19 tornaram-se gradualmente aparentes em publicações recentes; no entanto, a maioria das publicações tem se concentrado em casos sintomáticos que ocorrem na China (9, 13, 15-19). Isso nos levou a realizar o presente estudo para avaliar retrospectivamente os achados tomográficos computadorizados (TC) em casos confirmados em laboratório do COVID-19, convenientemente amostrados dos passageiros e membros da tripulação do navio “Diamond Princess” no Japão. Nós compararmos especificamente os achados radiológicos da infecção por COVID-19 entre casos assintomáticos e sintomáticos.

Materiais e métodos

Casos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os casos. Neste estudo

retrospectivo, os prontuários médicos foram revisados quanto a achados clínicos e de imagem de casos diagnosticados com COVID-19, de 7 a 28 de fevereiro de 2020. Passageiros e membros da tripulação do navio de cruzeiro “Diamond Princess” foram submetidos a RT-PCR durante o período de quarentena e aqueles que apresentaram resultados positivos foram transferidos para hospitais no Japão. Entre todos os casos positivos de RT-PCR do navio de cruzeiro, assintomáticos, levemente sintomáticos ou grupos familiares com infecção entre parentes foram admitidos no Hospital Central das Forças de Autodefesa do Japão (Tóquio, Japão) para investigação adicional. Foram incluídos casos consecutivos dessa população de centro único que haviam confirmado infecção por COVID-19 e submetidos à TC de tórax. Aqueles que apresentaram resultados negativos na RT-PCR foram submetidos a repetidos exames de RT-PCR. Na admissão, todos os casos foram submetidos à TC do tórax, independentemente dos resultados da RT-PCR, com base nos seguintes motivos: (1) um relatório anterior descrevendo achados positivos da TC em casos com status positivo da RT-PCR sem sintomas (4, 5), (2) relatos anteriores de transmissão de pessoa para pessoa de casos assintomáticos (6-8) e (3) a necessidade de julgar o nível de precaução necessário na admissão para evitar infecção nosocomial no hospital. Com base em nossa experiência anterior, os parâmetros de TC foram otimizados para minimizar a exposição do paciente à radiação, conforme detalhado abaixo.

Aquisição de TC de tórax

A TC do tórax sem aprimoramento foi realizada utilizando-se uma unidade de detector CT (scanner SOMATOM Emotion 6; Siemens, Tóquio, Japão) na admissão com os seguintes parâmetros: tensão do tubo, 130 kVp; corrente efetiva 95 mA; colimação, 6 × 2 mm, passo helicoidal, 1.4. Os parâmetros de aquisição foram modificados para minimizar a exposição à radiação do paciente, mantendo resolução suficiente para avaliação da TC do tórax. Com base nas medições

do simulador de dosimetria (diâmetro 32 cm, comprimento 35 cm) sob controle automático de exposição (CARE Dose4D; Siemens, Tóquio, Japão), a exposição à radiação de cada sujeito foi estimada em menos de 2,8 mSv. As imagens de TC foram adquiridas durante um único suspiro inspiratório para minimizar artefatos de movimento. Uma seção ininterrupta de 2,0 mm foi reconstruída antes de ser revisada no monitor do sistema de arquivamento e comunicação de imagens (PACS).

Análise de imagem

A análise da imagem foi realizada de forma independente por três radiologistas do tórax (A.F., M.J. e S.I. com 31, 19 e 6 anos de experiência, respectivamente), cegos aos dados clínicos, seguidos por consenso conjunto. Os achados da TC do tórax foram registrados com base no glossário de termos da Fleischner Society (9-12). Os parâmetros avaliados incluíram: presença ou ausência de opacidade em vidro fosco (GGO), consolidação, espessamento septal intra ou interlobular, opacidades lineares (incluindo opacidades curvilíneas subpleurais) e sinal de “halo reverso”. De acordo com a proporção de cada padrão em comparação com a totalidade da opacificação pulmonar, os casos foram classificados como *dominantes no GGO ou dominantes na consolidação*, se a proporção de cada um dos padrões for superior a 50% do total (13). Os padrões de distribuição zonal da lesão foram visualmente classificados como predominante periférico (envolvendo principalmente o terço periférico do pulmão), predominante central ou peribroncovascular ou misturado (sem predileção por região subpleural ou central) (14). O número de lobos envolvidos e a lateralidade das anormalidades pulmonares foram determinados. Um sistema de pontuação semi-quantitativo foi utilizado para estimar quantitativamente o envolvimento pulmonar de todas essas anormalidades com base na porcentagem do pulmão total envolvido por lobo (9, 15). A extensão da opacificação pulmonar foi visualmente pontuada de 0 a 5 da seguinte forma:

escore 1, envolvimento de 1-5%; escore 2, envolvimento de 6-25%; escore 3; 26-50% de envolvimento; escore 4, 51-75% de envolvimento; escore 5, 76-100% de envolvimento. Os escores totais do pulmão foram calculados como a soma dos escores individuais do lobo.

Também foram registradas a presença ou ausência de derrame pleural, linfadenopatia torácica (conforme definido pelo tamanho dos linfonodos ≥ 10 mm na dimensão do eixo curto), anormalidades das vias aéreas (ou seja, espessamento da parede das vias aéreas, bronquiectasias e secreções endoluminais) e qualquer doença pulmonar subjacente, incluindo enfisema ou fibrose.

Estatísticas

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS 11.0 (Dr. SPSS II para Windows, versão padrão 11.0; SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão (faixa), e as variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem do total. As comparações dos dados categóricos foram avaliadas pelo teste χ^2 de Pearson e os dados quantitativos não pareados foram avaliados pelo teste U de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal através do teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Descobertas clínicas

Os dados demográficos e as características clínicas da população do estudo estão resumidos na Tabela 1. A população do estudo compreendeu 112 casos (59 homens, idade média, 60 anos \pm 17, faixa: 31-87; 53 mulheres, 63 anos \pm 15, faixa: 25-93) Desses casos, 82 (73%) eram assintomáticos e 30 (27%) eram sintomáticos. Os sintomas mais frequentes na admissão foram tosse (21 [19%] casos), febre (11 [10%] casos) e fadiga (11 [10%] casos).

Achados na TC de Tórax

As frequências dos maiores achados na TC de todos os casos estão resumidas na Tabela 2. Opacidades anormais de pulmão, como opacidades em vidro fosco, em inglês *ground glass opacity* (GGO) e/ou consolidação e alterações de vias aéreas (bronquiectasias e/ou espessamento brônquico) estiveram presentes em 68 (61%) e 30 (27%) de toda a coorte, respectivamente. Opacidades pulmonares na TC foram encontradas em 44 (54%) de 82 assintomáticos. Vinte e quatro (80%) de 30 casos sintomáticos tinham achados tomográficos anormais compatíveis com pneumonia viral. Comparando os dois grupos, casos sintomáticos mostraram anormalidades de parênquima pulmonar e vias aéreas na TC mais frequentemente do que os casos assintomáticos [casos sintomáticos em comparação a assintomáticos, opacidade pulmonar: 24 (80%) contra 44 (54%), $p=0,012$; lesão de vias aéreas: 15 (50%) contra 15 (18%), $p<0,001$]. Não houveram diferenças significantes em idade, sexo, ou comorbidades identificadas entre casos sintomáticos e assintomáticos. Padrões representativos na TC de casos assintomáticos são mostradas nas figuras 1-3.

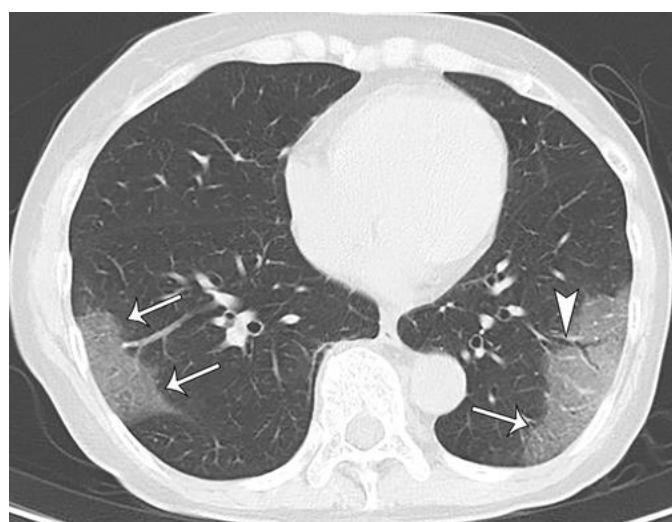


Figura 1: Mulher assintomática, 70 anos. Na imagem axial da TC, foram demonstradas opacidades subpleurais focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular liso nos lobos inferiores direito e esquerdo (seta). A lesão do lobo

inferior esquerdo foi acompanhada por broncograma aéreo com dilatação brônquica leve (ponta de seta).

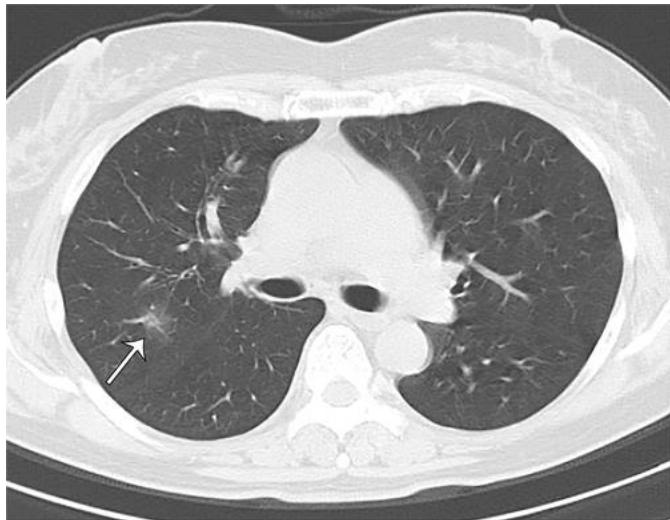


Figura 2a: Mulher assintomática, 66 anos. Nas imagens axiais de TC, foram observadas opacidades focais em vidro fosco arredondado com consolidação parcial em uma distribuição peribrônquica e subpleural nos lobos superior direito (a), médio (b) e inferior (c) e inferior esquerdo (b).

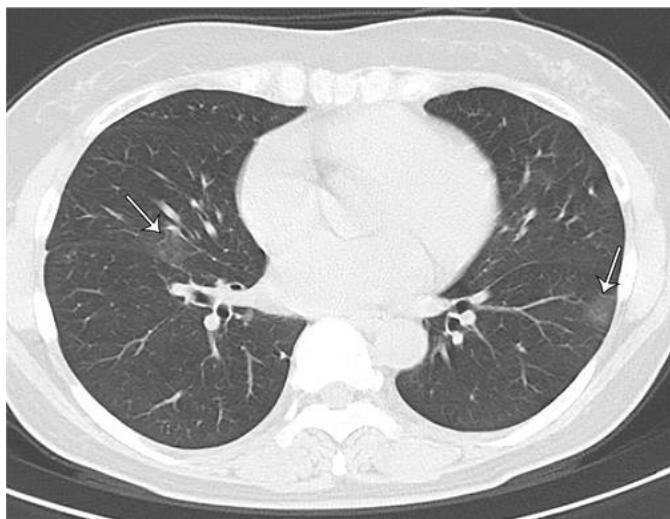


Figura 2b: Mulher assintomática, 66 anos. Nas imagens axiais de TC, foram observadas opacidades focais em vidro fosco arredondado com consolidação parcial em uma distribuição peribrônquica e subpleural nos lobos superior direito (a), médio (b) e inferior (c) e inferior esquerdo (b).

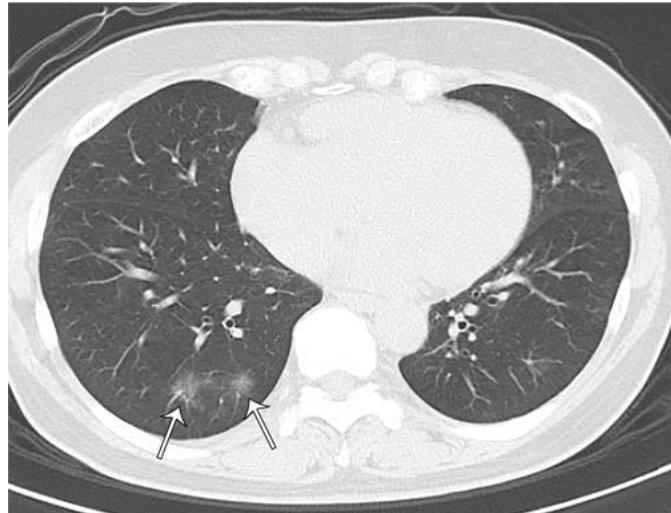


Figura 2c: Mulher assintomática, 66 anos. Nas imagens axiais de TC, foram observadas opacidades focais em vidro fosco arredondado com consolidação parcial em uma distribuição peribrônquica e subpleural nos lobos superior direito (a), médio (b) e inferior (c) e inferior esquerdo (b).

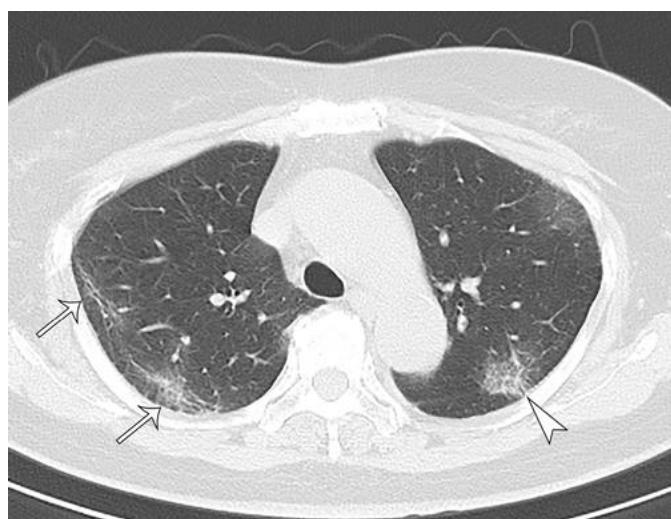


Figura 3a: Mulher de 73 anos de idade, assintomática. Nas imagens axiais da TC, foram mostradas opacidades periféricas focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular no esquerdo (a, seta) e no lobo superior direito (a, ponta da seta). As lesões do lobo superior direito foram acompanhadas por linhas curvilíneas subpleurais (a, seta). Opacidades difusas em vidro fosco (reticular) com consolidação com bronquiectasias e espessamento da parede brônquica foram demonstradas nos lobos inferiores esquerdo e direito (b, c).

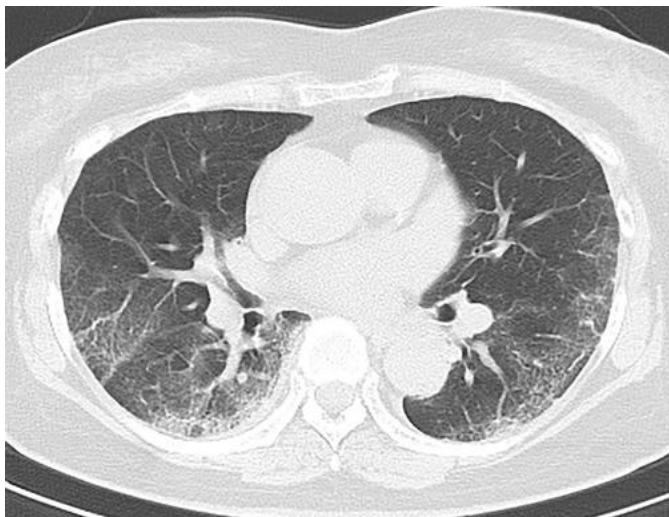


Figura 3b: Mulher de 73 anos de idade, assintomática. Nas imagens axiais da TC, foram mostradas opacidades periféricas focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular no esquerdo (a, seta) e no lobo superior direito (a, ponta da seta). As lesões do lobo superior direito foram acompanhadas por linhas curvilíneas subpleurais (a, seta). Opacidades difusas em vidro fosco (reticular) com consolidação com bronquiectasias e espessamento da parede brônquica foram demonstradas nos lobos inferiores esquerdo e direito (b, c).

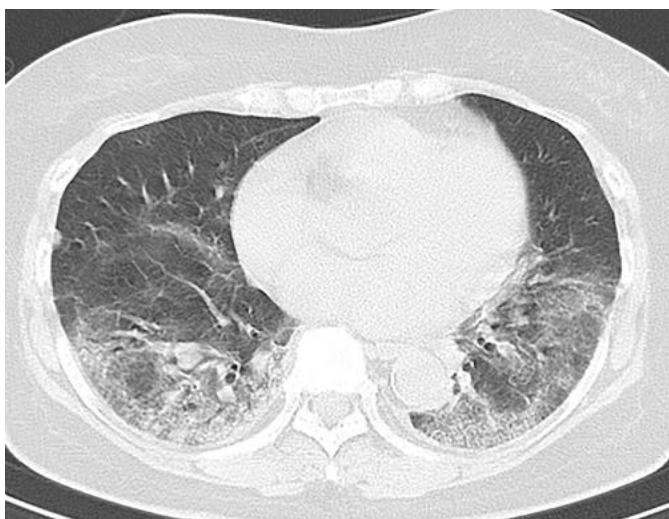


Figura 3c: Mulher de 73 anos de idade, assintomática. Nas imagens axiais da TC, foram mostradas opacidades periféricas focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular no esquerdo (a, seta) e no lobo superior direito (a, ponta da seta). As

lesões do lobo superior direito foram acompanhadas por linhas curvilíneas subpleurais (a, seta). Opacidades difusas em vidro fosco (reticular) com consolidação com bronquiectasias e espessamento da parede brônquica foram demonstradas nos lobos inferiores esquerdo e direito (b, c).

Padrões na TC foram comparados entre casos assintomáticos e sintomáticos, que tiveram achados tomográficos positivos no parênquima pulmonar. Os resultados estão resumidos na Tabela 3. De 44 casos assintomáticos com opacidades pulmonares na TC, 18 (41%) casos tiveram GGO pura, 7 (16%) GGO com espessamento intralobular e interlobular septal, sem consolidação, e 19 (43%) GGO com consolidação. Dos 24 casos sintomáticos quem apresentaram opacidades pulmonares na TC, 7 (29%) casos tiveram GGO pura, 4 (17%) GGO com espessamento intralobular e interlobular e sem consolidação e 13 (54%) GGO com consolidação. Em termos de predominância dos achados no parênquima pulmonar, casos assintomáticos apresentaram predominância de GGO sobre consolidação, enquanto casos sintomáticos apresentaram predominância de consolidação sobre GGO [casos assintomáticos em comparação a sintomáticos; GGO predominância: 35 (80%) contra 15 (63%); predominância de consolidação: 9 (20%) contra 9 (38%), $p<0,001$]. Em termos de números de lesões, casos assintomáticos apresentaram apenas uma lesão em 11 (25%) e mais do que duas em 33 (75%) dos casos, em comparação a casos sintomáticos, que apresentaram apenas uma lesão em 5 (21%) e mais do que duas em 19 (79%) dos casos. Em termos da distribuição do eixo, mais da metade dos casos em cada grupo mostrou uma distribuição predominantemente periférica [25 (57%) assintomático contra 13 (54%) casos sintomáticos]. Por outro lado, apenas casos assintomáticos [5 (11%) casos] mostrou uma distribuição predominantemente central com uma ou múltiplas esferas GGO em um ou vários lobos. Casos sintomáticos se apresentaram mais em distribuição mista (coexistindo distribuição periférica e central) do que casos assintomáticos [11 (46%) sintomáticos contra 14 (32%) casos assintomáticos]. Em ambos os grupos,

os lobos inferiores foram mais frequentemente acometidos; envolvimento dos lobos inferiores esquerdo e direito esteve presente em 18 (75%) dos casos sintomáticos e 32 (73%) dos casos assintomáticos. Além do mais, mais de dois lobos pulmonares foram acometidos em mais de 75% dos casos e bilateralmente nos pulmões em mais de 80% em ambos grupos clínicos. O escore de gravidade da TC foi mais显著mente alto em casos sintomáticos do que em casos assintomáticos nos lobos inferiores direito e esquerdo e no pulmão em geral [casos sintomáticos em relação aos assintomáticos; lobo inferior direito: 2 ± 1 (0-4) contra 1 ± 1 (0-4), $p=0,047$; lobo inferior esquerdo: 2 ± 1 (0-3) contra 1 ± 1 (0-3), $p=0,032$; escore total do pulmão: 7 ± 4 (1-17) contra 4 ± 2 (1-11), $p=0,015$].

Alterações de vias aéreas incluíram brônquios dilatados em associação com GGO ou consolidação (i.e., como “broncogramas aéreos”), sem secreção nas vias aéreas. Cavações, linfadenopatias torácicas e derrame pleural não foram observados.

Discussão

Neste estudo, nós investigamos os achados torácicos da TC em casos confirmados por laboratório de COVID-19 em uma corte homogênea de passageiros de um cruzeiro e sua equipe técnica, comparando as características das TCs dos casos assintomáticos e sintomáticos. Apesar das anormalidades de vias aéreas e do parênquima pulmonar terem sido mais frequentes em casos sintomáticos do que assintomáticos, notavelmente, nós achamos alterações de parênquima pulmonar na TC em mais de 54% dos casos assintomáticos. Nesses que mostraram anormalidades na TC, casos assintomáticos mostraram predominância significante de GGO, enquanto consolidação foi predominante nos casos sintomáticos. De modo similar, o escore de gravidade na TC foi significantemente maior nos casos sintomáticos do que nos assintomáticos em ambos lobos inferiores e na avaliação total do pulmão.

Embora vários achados da TC foram observados em casos com COVID-19, nós achamos diversos padrões tomográficos característicos comuns, como (1) apenas um ou múltiplos meias-esferas ou formas retangulares em GGO no espaço subpleural com ou sem espessamento intralobular ou interlobular septal (Figura 1), (2) apenas um ou múltiplas esferas em GGO em ambas áreas peribronqueais e subpleurais (Figura 2), (3) bilateralmente difuso ou múltiplas e desiguais GGO com ou sem espessamento intralobular ou interlobular septal, ou consolidação em ambos espaços peribronquiais e subpleurais, com preferência por lobo inferior (Figura 3). Dilatação brônquica foi o padrão tomográfico mais frequentemente associado. Essas observações estão em sua maioria de acordo com os estudos prévios proveniente da China (9, 13, 15-19). Todas as características tomográficas descritas acima foram encontradas nos dois grupos. Contudo, diferenças foram observadas na extensão do acometimento pulmonar calculado pelo principal escore de gravidade. O maior escore total de pulmão pela tomografia foi 11 em casos assintomáticos e 17 em casos sintomáticos. Em adição, a predominância de opacidades também divergiu entre os dois grupos; GGO foi predominante em casos assintomáticos, enquanto consolidação foi predominante em casos sintomáticos.

Alguns estudos reportaram dissociação clínica-radiológica na COVID-19 (20). Por exemplo, vários relatos passados descreveram casos assintomáticos que tiveram evidência de opacidades pulmonares na TC de tórax (4,5,13). Essas observações foram confirmadas pelos resultados deste estudo, realçando a relativa alta prevalência de anormalidades tomográficas até em casos assintomáticos. A presença de achados tomográficos subclínicos na COVID-19 é um enigma. No melhor de nosso conhecimento, tais casos com alterações tomográficas subclínicas não foram relatados nem em Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) quanto em Síndrome Aguda Respiratória Grave (SARS-CoV). Várias hipóteses poderiam explicar essas discrepâncias. Uma possibilidade é a de que esses casos desenvolveram imunidade contra SARS-CoV-2 devido a reinfeção,

levando à uma apresentação subclínica. Assim como um caso de recaída foi relatado da China e uma suspeita de caso de reinfeção no Japão (21, 22). Outras possibilidades são de que tais casos ainda estão na fase de cura do COVID-19, e os sintomas podem já ter diminuído desde o tempo de admissão e realização da TC. Contudo, a falta de características típicas do estágio de cura da pneumonia por COVID-19 não foi observada frequentemente (e.g., padrão perilobular), enfraquecendo essa hipótese (9,19). Outras possibilidades incluem a discrepância entre o tempo da TC positiva e sintomas clínicos como em outros tipos de pneumonia. A dissociação clínica-radiologia notada em muitos casos de COVID-19 nesta coorte é um dilema que ainda necessita de investigação.

RT-PCR é considerada como padrão ouro de método diagnóstico para COVID-19. Contudo, a sensibilidade desse método em swabs da garganta no COVID-19 é de cerca de 59% (23). Até a presente data, em muitos estudos a sensibilidade da TC de tórax superou a do RT-PCR, e os autores enfatizaram o potencial da TC de tórax como ferramenta primária de triagem para COVID-19 (24, 25). A sensibilidade da TC de tórax é inquestionável e encorajadora por casos em que há necessidade de determinar a extensão da doença e diagnósticos diferenciais. Os resultados desse estudo, contudo, não permitem diretamente a conclusão que todas as pessoas com RT-PCR positivos devem passar por TC de tórax para propósitos de triagem. Antes de

chegar em qualquer conclusão, a bioatividade e o impacto clínico dos achados tomográfico de casos assintomáticos na COVID-19 terão que ser investigados. Um importante tema é a necessidade de distinguir a história natural de casos sintomáticos e assintomáticos de COVID-19 que apresentam alterações na TC, incluindo o potencial de infecção e progressão para angustia respiratória aguda. Mais apropriadamente o uso da TC será possível quando essa informação se tornar disponível.

Este estudo possui várias limitações. Primeiro, apenas incluiu casos em adultos. Em segundo, por incluir apenas passageiros e a equipe técnica de um cruzeiro, nós sabemos haver um viés de seleção. Contudo, essa coorte homogênea permitiu uma investigação que eliminou outros potenciais confundidores geográficos.

Em conclusão, esse estudo documentou uma alta incidência de alterações tomográficas subclínicas na COVID-19. Casos assintomáticos mostraram mais GGO sobre consolidação e extensão media de opacidades no parênquima pulmonar. Outros estudos garantem descobrir o mecanismo responsável pela dissociação clínica-radiológica vista em alguns assintomáticos de COVID-19, assim como determinar os impactos desses achados nas decisões clínicas.

Parâmetro	todos os casos (N=112)
Gênero	
Homem	59 (53%)
Mulher	53 (47%)
Idade (anos)	62 +/- 16 (25 - 93)
Sintomas na admissão	

Febre	11 (10%)
Tosse	21 (19%)
Dor de garganta	3 (3%)
Fadiga	11 (10%)
Dispnéia	4 (4%)
Corrimento Nasal	4 (4%)
Dor de Cabeça	5 (4%)
Diarréia	3 (3%)

Tabela 1.Características do coorte de pacientes:

Nota: dados são os números dos casos. A porcentagem entre parêntesis é a comparação com todos os casos. A faixa etária está entre parêntesis.

Referências

1. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed on 03/05/2020).
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of cases infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. The Ministry of Health LaW. The infection control measures taken at the Cruise ship “Diamond Princess” (provisional translation.

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00001.html

4. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
5. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;200230.
6. Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.

Traduzido por¹: João Lucas Lasta e Mateus Henrique Verplotz

Supervisão²: Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professora do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: *Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review*

Autores: E. Mullins, D. Evans, R. M. Viner; *et al.*

Publicado em: *Obstetrics and Gynecology*. March 17, 2020

DOI: 10.1002/uog.22014

Correspondência: Dr. E. Mullins, Departamento de Metabolismo, Digestão e Reprodução, Faculdade Imperial London, Hospital Rainha Charlotte e Chealsea, Londres, Reino Unido, Rua DuCane, Londres, Londres W12 0HS, Reino Unido (e-mail: edward.mullins@imperial.ac.uk)

Coronavírus na gravidez e parto: análise rápida

CONTRIBUIÇÃO

Quais são os novos achados desse trabalho?

Essa é a mais nova análise da COVID-19 na gravidez em comparação com surtos anteriores do novo Coronavírus na gravidez. Nós discutimos os dados limitados disponíveis, a limitada base de evidência para a prática clínica, possíveis opções terapêuticas na gravidez e pesquisas futuras.

Quais são as implicações clínicas desse trabalho?

Uma versão desta rápida análise, com pesquisas até o dia 25 de fevereiro de 2020, informou as orientações da RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) a respeito da COVID-19 na gravidez.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

ABSTRACT

OBJETIVOS A disseminação pessoa-pessoa da COVID-19 no Reino Unido foi confirmada. São limitados os estudos de série de casos que reportam o impacto em mulheres afetadas por Coronavírus (CoV) durante a gravidez. Em mulheres afetadas por SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), a taxa de letalidade aparece maior em mulheres afetadas na gravidez em comparação com mulheres não-grávidas. Nós conduzimos uma rápida análise para orientar políticas de saúde e controle de mulheres afetadas pela COVID-19 durante a gravidez, que foi usada para desenvolver as diretrizes da RCOG sobre infecção por COVID-19 na gravidez.

MÉTODOS Pesquisas foram conduzidas na PubMed e MedRxiv para identificar relatos de casos primários, série de casos, estudos observacionais e estudos controlados randomizados descrevendo mulheres afetadas por Coronavírus na gravidez. Dados foram extraídos de publicações relevantes. Essa análise tem sido usada para desenvolver diretrizes com representatividade da RCOG e RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health), que providenciaram

consenso de especialistas nas áreas em que havia falta de dados.

RESULTADOS De 9965 resultados no PubMed e 600 no MedRxiv, 23 estudos relevantes (relatos de casos e série de casos) foram identificados. Dos relatos de 32 mulheres até então afetadas pela COVID-19 na gravidez, dando parto a 30 bebês (um par de gêmeos e três gestações em andamento), sete (22%) eram assintomáticas e duas (6%) foram encaminhadas para a UTI – Unidade de Terapia Intensiva - (da qual uma permaneceu com oxigenação por membrana extracorpórea). Não foram reportadas mortes maternas até então. Os partos foram por seção cesariana em 27 dos casos e por meio de parto vaginal em dois deles, e 15 (47%) tiveram parto prematuro. Houveram um natimorto e uma morte neonatal. Em 25 bebês, não foram relatados casos de transmissão vertical; 15 foram reportados como sendo testados com RT-PCR após o parto. A taxa de letalidade para SARS e MERS foram de 15% e 27% respectivamente. SARS foi associada com aborto espontâneo ou morte intrauterina em cinco casos, e restrição de crescimento fetal foi notada em duas gestações em andamento afetadas por SARS no terceiro trimestre.

CONCLUSÕES Graves morbilidades ocorreram em 2/32 mulheres com COVID-19, que necessitaram de tratamento intensivo. Comparado com SARS e MERS, COVID-19 apresenta-se menos letal, admitindo-se o número limitado de casos reportados até então e uma mulher que permanece em condição crítica. Partos prematuros afetaram 47% das mulheres hospitalizadas com COVID-19, o que pode provocar problemas consideráveis nos serviços neonatais se o pior cenário presumível do Reino Unido de 80% da população estando afetada se concretizar. Baseados nesta análise, a RCOG (em consonância com a RCPCH) desenvolveu orientações para o parto e cuidado neonatal, que recomenda que a forma de parto deve ser indicada primariamente por indicação obstétrica e faz recomendação contra a separação da rotina das mães afetadas por COVID-19 e seus bebês. Nós esperamos que esta análise seja útil para o planejamento de

reações ao COVID-19 nos serviços de maternidade e neonatal.

INTRODUÇÃO

Os Coronavírus comuns humanos 229E (alfa Coronavírus), NL63 (alfa Coronavírus), OC43 (beta Coronavírus) e HKU1 (beta Coronavírus) causam o resfriado comum. Três Coronavírus humanos causam mais severas e agudas doenças; MERS-CoV causa a Síndrome Respiratória de Oriente Médio (MERS), SARS-CoV causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e SARS-CoV-2 causa a COVID-19.

São limitados os estudos de série de casos que reportam o impacto em mulheres afetadas por Coronavírus (CoV) durante a gravidez. Em mulheres afetadas por SARS e MERS a taxa de letalidade aparece maior em mulheres afetadas na gravidez em comparação com mulheres não-grávidas.

A disseminação pessoa-pessoa da COVID-19 no Reino Unido foi confirmada. Para guiar o tratamento e prevenção em mulheres afetadas pelo COVID-19 durante a gravidez no surto atual, nós conduzimos uma rápida análise.

MÉTODOS

Pesquisas foram conduzidas no PubMed e MedRxiv no dia 25 de fevereiro de 2020 (Anexo S1) e atualizadas em 10 de Março para identificar relatos de casos primários, série de casos e estudos controlados randomizados descrevendo mulheres de qualquer idade afetadas por Coronavírus na gravidez ou no período pós-natal. Não houveram restrições de data ou linguagem na pesquisa. Referências de publicações relevantes foram pesquisadas manualmente para estudos relevantes.

Devido a restrições de tempo, um analista (E.M.), conduziu a pesquisa, analisou textos completos e extraiu dados demográficos, resultados maternais, testes diagnósticos maternais, imagiologia maternal, resultados fetais, resultados perinatais, resultados neonatais e testes diagnósticos neonatais. Comparação dos resultados para COVID-19, SARS e MERS é apresentada.

Essa análise não foi registrada em PROSPERO e os autores correspondentes não foram contactados devido a restrições de tempo. A qualidade de estudos incluídos foi avaliada subjetivamente e classificada como anedótica, baixa, média ou alta. Aprovação ética não foi requerida para essa análise.

Essa análise tem sido usada para desenvolver orientação interina sobre a infecção COVID-19 na gravidez, com representantes da RCPCH e RCOG providenciando consenso de especialistas nas áreas em que havia falta de dados. Esta análise foi agora publicada por completo pela RCOG (1).

RESULTADOS

A pesquisa na PubMed identificou 9965 resultados; 69 abstracts foram exibidos e 46 foram excluídos devido ao estudo não incluir mulheres grávidas ou humanos, ou serem estudos *in-vitro*. Vinte e três estudos relevantes foram identificados, seus textos completos foram analisados e todos os 23 foram incluídos. É altamente provável que houve uma sobreposição em casos que relataram ser afetados pela SARS. A pesquisa na MedRxiv identificou 600 resultados; 39 abstracts foram exibidos e nenhum estudo relevante foi identificado.

Houve relatos inconsistentes de resultados maternais, perinatais e neonatais através dos relatos de caso e série de casos. Todos os estudos foram relatos de caso ou série de casos e todos foram classificados subjetivamente como de baixa qualidade. Uma análise narrativa foi apresentada. Gravidez, resultados perinatais neonatais dos casos incluídos foram resumidos na Tabela 1.

Resultados maternais

COVID-19 Até agora, 32 mulheres afetadas pela COVID-19 na gravidez, incluindo uma gravidez de gêmeos, foram reportadas, dando parto a 30 recém-nascidos (2-5). Vinte e sete partos foram por meio de Cesariana e dois partos foram vaginais. Mulheres que fizeram o parto, o fizeram dentro de 13 dias desde o início da doença; três gestações estavam em andamento.

Em casos em que a morbidade e mortalidade materna foram relatados ($n=23$), duas mulheres necessitaram de internação na UTI e ventilação mecânica, e uma desenvolveu disfunção múltipla de órgãos e estava ainda em oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) quando seu caso foi relatado. Quando relatados ($n=17$), todas as mulheres sintomáticas tiveram mudanças virais aparentes em imagiologia tomográfica computadorizada do tórax. Não houveram mortes maternas até então (2,3).

SARS A taxa de letalidade foi de 15% para todos os casos relatados de SARS na gravidez (6-11). Um estudo caso-controle comparando 10 mulheres grávidas e 40 não-grávidas afetadas por SARS em Hong Kong relataram taxa de internação na UTI de 60% e taxa de letalidade de 40% no grupo das mulheres grávidas, comparado com os respectivos valores de 17,5% e 0% no grupo de mulheres não-grávidas (9). Todas as mulheres afetadas por SARS tiveram evidência de pneumonia por meio de Tomografia Computadorizada ou Raio-X (Tabela 2).

MERS Em mulheres grávidas afetadas por MERS, 7/11 (64%) foram internadas em UTI e a taxa de letalidade foi de 3/11 (27%) (12-17).

Início de gravidez

COVID-19 Atualmente, não há dados de infecção por COVID-19 no primeiro trimestre de gravidez.

SARS Aborto espontâneo afetou 4/7 mulheres com infecção por SARS no primeiro trimestre de gravidez (8), em que todas tiveram um achado por meio de ultrassom, com 3-5 semanas, de uma gravidez com localização desconhecida ou viabilidade desconhecida, nas quais a gravidez em andamento de 13 semanas seria esperada em 38% e 50%, respectivamente (assumindo a complexidade nessa área (18-19)). Aquelas com atividade cardíaca fetal registrada ($n=2$) não abortaram, tampouco uma mulher a qual diagnóstico foi retrospectivo e não se submeteu a exame de ultrassom.

MERS Um único caso de uma mulher com MERS no primeiro trimestre de gravidez foi relatado. Essa mulher

era assintomática e prosseguiu para ter um parto com prazo comum.

Perda de gravidez de segundo/terceiro trimestre

COVID-19 Uma mulher afetada por COVID-19 apresentada com 34 semanas com febre e dor de garganta; sua condição piorou durante a admissão e foi exigido que entrasse na UTI com ECMO. A mulher teve um natimorto, com parto por meio de seção Cesariana. Não foram reportadas informações em cronologia ou monitoração fetal.

SARS Em casos de SARS relatados após o terceiro trimestre, Zhang et al. Relatou uma série de cinco mulheres afetadas por SARS (duas no segundo trimestre e três no terceiro trimestre), em que houve perda de um feto de uma gravidez de gêmeos, onde o outro sobreviveu ao parto. Não está claro se a perda ocorreu no segundo ou terceiro trimestre; isso foi arbitrariamente registrado como ocorrendo no terceiro trimestre (21).

MERS Duas perdas de gravidez foram relatadas em gestações afetadas por MERS, no primeiro caso, a mulher ficou doente com 19 semanas de gestação e experimentou sangramento vaginal resultando em perda fetal tardia com 20 semanas (17). Deve-se tomar nota de que essa mulher recusou radiografia de tórax e medicações por estar preocupada com os efeitos que isso teria na gravidez. O segundo caso é apresentado com 34 semanas com pré-eclâmpsia e MERS e acabou por ter uma morte intrauterina; essa mulher teve parto vaginal e recuperou-se após internamento na UTI sem suporte ventilatório (14).

Prematuridade

COVID-19 15/32 (47%) mulheres afetadas pelo COVID-19 tiveram um trabalho de parto prematuro. No estudo de Chen et al., todas as mães (n=9) fizeram cesariana eletiva no parto, duas das quais estavam com 36 semanas de gestação (2). No estudo de Zhu et. al, 7 mulheres tiveram o parto de cesariana e 2 tiveram parto vaginal (4). 5/9 mulheres (6/10 bebês) tiveram partos prematuros. A indicação de parto não é reportada,

porém 6 bebês foram afetados por sofrimento fetal antes do parto e, parece razoável assumir que a condição fetal contribuiu. Wang et. al, relataram sobre uma mulher deu à luz com 30 semanas de gestação por sofrimento fetal. (3). Liu et. al relataram sobre 13 mulheres, das quais 7 tiveram parto prematuro por cesariana, a indicação de parto não foi reportada (5).

SARS 4/16 grávidas com SARS que não sofreram aborto resultaram em partos prematuros com 26, 28, 32 e 33 semanas de gestação (20). Os dados sobre o momento do parto não foram reportados em uma série de 5 mulheres no artigo de Zhang et al. (21).

MERS 3/11 grávidas com MERS tiveram parto prematuro por cesárea (uma com 24 semanas de gestação e duas com 32 semanas por hipóxia materna) (12,20).

Crescimento fetal e efeitos na placenta

COVID-19 Em mulheres afetadas com COVID-19 que tiveram o parto realizado após 13 dias do início da doença, é improvável que o crescimento fetal seja afetado nesse período de tempo (2-5). Não havia dados sobre o crescimento fetal nas três gestações em andamento no momento da publicação (5). Nenhuma patologia placentária foi registrada até o momento.

SARS Placentas de gestações afetadas por SARS mostraram mudanças iniciais, as quais são vistas em gestações com restrição de crescimento fetal (deposição de fibrina), quando o parto ocorreu ≤ 1 semana depois do começo da doença; o peso do bebê ao nascer foi normal nesses casos. Quando o parto ocorreu de 5 a 7 semanas depois do começo da doença, houve restrição de crescimento em 2/3 das gestações (8) e as placenta apresentaram mais mudanças severas (áreas com perda de suprimento sanguíneo, vilosidades avasculares, sangramento atrás da placenta e descolamento da placenta) (22).

MERS 4/11 mulheres com MERS tiveram um parto a termo com bebês saudáveis, apesar de o peso ao nascer não ter sido relatado em 3/4 desses casos. Em um caso, um sangramento vaginal foi relatado com 37 semanas,

causando um comprometimento fetal e necessitando de uma cesárea de emergência, a qual resultou no parto de uma criança do sexo masculino, pesando 3140g e em boas condições. A ruptura foi aparente no exame placentário (13).

Parto e período pós-natal

COVID-19 Chen et al. relataram sobre 9 mulheres com COVID-19 dando à luz via cesárea de 36 semanas em diante, das quais duas eram pré-termo. Em duas mulheres a termo, sofrimento fetal foi relatado. Em seis mulheres com COVID-19 que fizeram cesariana e posteriormente foram submetidas a testes, não houve evidência do COVID-19 no líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical, em amostras de swab da garganta ou do leite materno (2). Uma notícia reportou sobre um bebê de uma mãe infectada com COVID-19, testando positivo 30 horas após o parto não foi relatada em uma revista científica.

Zhu et al. relataram COVID-19 em nove mulheres que deram à luz a 10 bebês (sete por cesárea e duas por parto vaginal), das quais apenas três mães se tornaram sintomáticas após o parto. A indicação para realização de parto não foi relatada. Esta coorte teve COVID-19 a partir de 31 semanas, 6/9 gestações mostraram sofrimento fetal e 5/9 mulheres (6/10) tiveram um trabalho de parto prematuro.

Wang et al. descreveram sobre uma mulher que foi submetida à cesariana por sofrimento fetal na sua 30^a semana de gestação. O bebê nasceu em boas condições e amostras do líquido amniótico, amostras gástricas neonatais, placenta e swabs da garganta do bebê foram negativos para COVID-19.

Liu et al., expuseram sobre 10 mulheres, das quais todas tiveram parto via cesárea. Transmissão vertical foi reportado como negativa em todos os 10 neonatos. As amostras e métodos de testagem não foram declarados.

SARS e MERS Nenhuma transmissão vertical foi reportada para casos de SARS ou MERS em partos via vaginal ou cesárea.

Outros coronavírus Uma única série de casos reportou sobre os neonatos nascidos de mães positivas para HCoV-229E; amostras gástricas em três dos sete casos foram positivas para HCoV-229E na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR); soroconversão não foi avaliada. Não houveram sinais de infecção infantil naqueles que tiveram a amostra gástrica positiva (23).

Desfechos neonatais

COVID-19 No estudo de Chen et al., todos os bebês (n=9) nasceram com ≥36 semanas de gestação e todos estavam bem na alta do hospital (2). Zhu et al. reportaram sobre uma coorte de bebês que nasceu de uma idade gestacional prematura (a partir de 31 semanas); 6/10 recém-nascidos foram admitidos na unidade neonatal (NNU) para suporte respiratório, dois desenvolveram coagulação intravascular disseminada (DIC) e um teve falência múltipla de órgãos (4). A morbidade neonatal foi mais acentuada nessa série, provavelmente devido à uma maior prematuridade. Um bebê morreu depois de ter nascido de 34 semanas. O neonato necessitou de admissão, 30 minutos após o parto, com dificuldades respiratórias. O recém-nascido se deteriorou, desenvolvendo choque, DIC e falência múltipla de órgãos, morrendo 8 dias após o parto. 9/10 bebês foram testados para o COVID-19, dos quais todos tiveram resultados negativos. Wang et al. expuseram sobre um recém-nascido de 30 semanas em boas condições com um curso neonatal sem intercorrências (3). Liu et al. relataram sobre um natimorto e nove nascidos vivos, dos quais todos tiveram um Apgar (tempo inespecífico) de 10 (5).

SARS O recém-nascido de 26 semanas apresentou síndrome do desconforto respiratório (RDS) e perfuração intestinal. Já o recém-nascido de 28 semanas teve RDS, enterocolite necrotizante e ducto arterioso patente (8,11).

MERS Dentre três gestações com MERS que não foram afetadas por natimortos ou morte intrauterina e tiveram parto prematuro por cesariana, o bebê nascido de 24 semanas resultou em morte neonatal (sendo o peso ao nascimento de 240g) enquanto os outros dois recém-

nascidos de 32 semanas devido à hipóxia materna não tiveram nenhum desfecho reportado (12,20).

DISCUSSÃO

Existem dados limitados sobre o impacto do atual surto de COVID-19 em mulheres infectadas durante a gravidez e em seus filhos. Todos os estudos incluídos nessa revisão foram casos reportados ou séries de baixa qualidade. Os resultados relatados variaram, com uma série de COVI-19 não relatando resultado materno.

Das 23/32 mulheres com COVID-19 durante a gestação que tiveram os desfechos maternais relatados, duas apresentaram sérias morbidades, uma das quais ainda estava em ECMO após o nascimento de um natimorto no momento em que seus cuidados foram realizados. Comparado com SARS e MERS, COVID-19 aparenta ser menos letal, reconhecendo o limitado número de casos reportados até a data e o fato de que uma mulher permanece em estado crítico.

Partos prematuros afetaram 47% das mulheres hospitalizadas com COVID-19, o que pode levar a pressão nos serviços neonatais se o pior cenário razoável do Reino Unido de 80% da população ser infectada se realizar.

O RCOG (em consulta com o RCPCH) forneceu orientações para o parto e os cuidados neonatais, recomendando que o parto seja determinado principalmente por indicação obstétrica, bem como aconselha contra a separação rotineira de mãe e filhos afetados por COVID-19.

A partir dos dados atualmente disponíveis, um aumento no risco de aborto em mulheres afetadas pelo COVID-19 não pode ser descartado nessa fase, dados as informações sobre a SARS. Dados das unidades de gestações precoces são necessários para as mulheres infectadas e para controles correspondentes.

Em mulheres afetadas por COVID-19 com gestações em andamento, a pesquisa por restrição de crescimento fetal é algo razoável, dadas as mudanças agudas e crônicas observadas na placenta. 2/3 de gestações em andamento com SARS foram afetadas por restrição de

crescimento fetal e o descolamento da placenta foi observado nos casos afetados por MERS.

A necessidade de fornecimento de monitoramento fetal, incluindo ultrassom em série para mulheres com COVID-19, será um desafio para os serviços de maternidade. As mulheres terão necessidade de serem monitoradas localmente, em suas unidades de maternidade escolhidas, e depois serem transferidas para centros com apropriadas unidades de intensivos neonatais e adequadas instalações para o parto. COVID-19 está associada ao parto prematuro em 47% dos casos notificados.

Nos casos afetados por SARS e MERS, o parto foi mais comumente indicado devido à hipoxemia materna. Já no COVID-19, se a doença materna não é tão severa, as considerações serão baseadas mais nas indicações obstétricas para o parto.

As informações sobre a transmissão vertical do COVID-19 são limitadas, embora teste com 15 recém-nascidos de mães com COVI-19 foram negativos em todos os casos. A orientação sobre o parto requer o consenso dos especialistas, até que surjam mais informações. O RCOG recomenda que as decisões relativas ao modo de parto devem ser por indicações obstétricas, e não por presunção de proteção do bebê contra infecções.

Existem evidências sobre a transmissão vertical do HCoV-229E; no entanto, a soroconversão não foi investigada e todos os bebês permaneceram bem. Não há evidências sobre a transmissão vertical em nenhum outro coronavírus.

Nós reconhecemos a limitação dessa revisão, tendo em vista que uma pesquisa completa e abrangente de toda a literatura médica teria levado muito mais tempo e mais pesquisadores do que o disponível. Utilizamos um único revisor e uma pesquisa limitada no banco de dados para realizar essa revisão rápida com uma análise crítica de especialistas do RCOG e RCPCH.

Há discrepância entre as orientações para o corte tardio do cordão umbilical, o que acontece em função da falta de evidências. Uma orientação em consenso da China

recomenda que “o corte tardio do cordão umbilical não é aconselhado” a fim de reduzir o risco de transmissão vertical, bem como os bebês devem ser separados das mães afetadas pelo COVID-19. A orientação provisória do ISUOG aconselha os médicos a considerar a não realização do corte tardio do cordão umbilical (26). Já as orientações do RCOG não se assemelham as do ISUOG, uma vez que aconselham que o corte tardio do cordão umbilical deve ser praticado normalmente. Além disso, se o parto vaginal for permitido, com exposição a secreções maternas e sangue, pode-se argumentar que é improvável que 1 minuto a mais de perfusão através da placenta altere o risco de transmissão vertical. Os bebês podem adquirir COVID-19 de suas mães após o parto, por vias normais de transmissão.

Ainda, as orientações do Estado da China afirmam que “recém-nascidos não devem ser alimentados com leite materno das mães com confirmação ou suspeita de 2019-nCoV”. As orientações do CDC são menos claras, mas ainda assim são preventivas (27). O RCOG desaconselha a separação rotineira da mãe e o recém-nascido e apresenta orientações para cuidado individualizado.

Se o pior cenário razoável do Reino Unido de que 80% da população se torne afetada pelo COVID-19 for realizado e que 4% requeira hospitalização, potencialmente milhares de mulheres durante a gestação serão afetadas no momento em que a equipe de saúde provavelmente não se sentirá bem. Em epidemias prévias de coronavírus, houve uma tendência anormal de admitir qualquer mulher grávida sintomática com infecção comprovada.

Provavelmente, um aumento na carga de trabalho será observado no NHS e em todo o mundo, quando a equipe estiver bem abaixo dos níveis ideais. Será necessário fazer escolhas pragmáticas sobre os níveis alcançáveis e aceitáveis de atendimento em todo o NHS, com orientação nacional e adaptação local. Exames de

imagem do tórax devem ser realizadas em mulheres grávidas, conforme indicação clínica.

Os medicamentos anunciados como estando sob consideração e julgamento durante o surto incluem Kaletra (Lopinavir e Ritonavir), Remdesivir e Cloroquina. O Kaletra (28) é utilizado no Reino Unido durante a gravidez para o tratamento de HIV, no qual os benefícios do tratamento superam os riscos de toxicidade observados em estudos com animais. Os benefícios do uso de Cloroquina superam os riscos na prevenção e tratamento da malária durante a gravidez (29). Já o Remdesivir tem sido usado no tratamento de Ebola em mulheres grávidas (30). No entanto, deve-se reconhecer que o Ebola é uma condição com uma CFR de 50% e para a qual haveria maior tolerância a efeitos adversos de um tratamento potencialmente benéfico do que seria o caso do COVID-19, no qual a CFR está próxima a 1%. Parece razoável não excluir mulheres grávidas que estão gravemente doentes dos testes dessas terapias para o COVID-19.

Existe uma necessidade de reportar sistematicamente os dados sobre mulheres afetadas pelo COVID-19 e suas gestações, para fornecer uma base de evidências para o gerenciamento, tratamento e prevenção, além de estabelecer um direcionamento dos recursos limitados durante o surto.

Divulgação

E.M. se destaca no Departamento de Saúde e Assistência Social (DHSC), na Inglaterra. As opiniões contidas neste artigo são de responsabilidade dos autores e não representam necessariamente as opiniões oficiais do DHSC ou do governante HM. E.M. solicitou uma concessão da UKRI/MRC para estudar COVID-19 durante a gestação. Nenhum outro autor tem COI a declarar. E.M. recebeu um salário do NIHR.

Tabela 1 – Panorama geral dos resultados de gravidez, neonatal e perinatal em gravidezes afetadas por coronavírus.

	COVID-19	SARS	MERS					
N	32 (30 bebês nascidos, 1 gravidez gemelar)	20	11					
Idade média (faixa)	30 (25 - 40)							
Semana gestacional média na apresentação (faixa)	36,5 (31 – 39)	16 (3 – 32)	24 (6 – 38)					
Sintomática na admissão	25 (78%)	20 (100%)	9 (82%)					
Internação UTI (%)	2/23 reportados (9%)*	6 (30%)	7 (64%)					
Morte materna (%)	0*#	3 (15%)	3 (27%)					
Mudanças de TC – tórax / RXT em mulheres sintomáticas	17/17 reportados (100%)#	20 (100%)	8/9*** (89%)					
Estágio de gravidez	2º trimestre	3º trimestre	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre
N	2 em andamento	30 (1 em andamento, 30 bebês)	7	5	8 (9 bebês)	1	5	5
Mulheres com comorbidades	Não reportado	4/19 reportados (21%)#	Não reportado	Não reportado	Não reportado	0	2 (40%)	3 (60%)
Assintomáticas admitidas	2 (100%)	5/30 (17%)	0	0	0	1 (100%)	1 (20%)	0
Admissão na UTI %	0	2/21 reportados (9,5%)	1 (14%)	2 (40%)	3 (38%)	0	3 (60%)	4 (80%)
Mortalidade materna %	0	0*	1 (14%)	1 (20%)	1 (13%)	0	1 (20%)	2 (40%)
Aborto espontâneo ou morte intrauterina	0	1/30 (3%)	4 (57%)	0	1 (1 gêmeo) (13%)	0	1	1 (20%)
Qualquer parto prematuro	0†	15/30 (50%)†	Não reportado	2 (40%)	2 (26%)	0	1 (20%)	2 (40%)
Parto prematuro espontâneo	0	0*	Não reportado	0**	1 (13%)**	0	0	0
Restrições de crescimento fetal pós-infecção	Não reportado	0	Não reportado	0	2 (26%)	0	0	0
Transmissão vertical	-	0/25	0	0	0	0	0	0
Morte neonatal		1/30 (3%)	Não reportado	0	0	0	1 (20%)	0

#Dados incompletos de Liu et al.

*Dados incompletos de Zhu et al.

†Gravidezes em andamento cujo parto será supostamente feito no prazo correto, baseado em prognósticos clínicos

**Dados incompletos de Zhang et al. (n=5)

*** Uma mulher recusou radiografia por preocupação com os efeitos na gravidez

UTI – Unidade de Terapia Intensiva; TC – Tomografia Computadorizada; RXT – Raio X do Tórax

Tabela 2 – Detalhes de mulheres afetadas por coronavírus na gravidez (SARS e MERS) que morreram a partir de 6 de Março de 2020.

CoV		Idade	Gestação	Apresentação	Comorbidades	Imagiologia do tórax	Progressão	Parto	Causa da morte
COVID-19		Sem fatalidades maternas							
SARS	1	44	5	Tosse, cefaleia, dispneia, arrepios	Não reportado	Pneumonia	Pneumonia bacteriana secundária, CID, falência renal, SDRA	Aborto espontâneo	Falência respiratória
	2	34	32	Mialgia, tosse, arrepios	Não reportado	Pneumonia	Sepse, SDRA, choque, deiscência de ferida abdominal	Seção Cesariana, sobreviveu	Falência respiratória
	3	34	27	Mialgia, tosse, cefaleia, dispneia, Odinofagia	Não reportado	Pneumonia	Pneumonia bacteriana secundária, CID, SDRA, deiscência de ferida abdominal	Seção Cesariana, SDR, ECN, sobreviveu	Pneumonia por MRSA
MERS	1	32	38	Febre, tosse, dispneia	Nenhum	Infiltração bilateral (Raio X – tórax)	Pneumonia agravada, SDRA, falência renal	Vaginal espontâneo, sobreviveu	Falência múltipla dos órgãos
	2	31	24	Tosse, mialgia	Asma, fibrose pulmonar, pneumotórax espontâneo	Lobo inferior direito opaco	Pneumonia agravada, SDRA	Cesariana de emergência por hipoxemia maternal, morreu	IRHA, parada cardíaca
	3	32	32	Febre, dorsalgia	Nenhum	Consolidações bilaterais (TC)	Choque séptico	Cesariana de emergência por hipoxemia maternal, morreu	Choque séptico

Referências

1. RCOG. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy [Internet]. 2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf>
2. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. 2020;6736(20):1–7.
3. Wang X, Zhou Z, Jianping Z, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. Clin Infect Dis. 2020;
4. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. 2020;9(1):51–60.
5. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145216>
6. Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, et al. SARS and Pregnancy : A Case Report. 2004;10(2):345–8.
7. Li AM, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. 2005;461–5.
8. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. 2004;292–7.
9. Lam CM, Wong F, Leung N, Chow M. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. 2004;111(August):771–4.
10. Schwartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses. 2020;1–16.
11. Shek CC, Ng PC, Fung GPG, Cheng FWT, Chan PKS, Peiris MJS, et al. Infants Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome. 2020;112(4).
12. Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS - CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect Dis. 2016;1–4.
13. Jeong SY, Sung SI, Sung J, Ahn SY, Kang E, Chang YS, et al. MERS-CoV Infection in a Pregnant Woman in Korea. 2017;3:5–8.
14. Assiri A, Abedi G, Malak M, Abdulaziz B, Gerber S, Watson JT. Pregnancy : A Report of 5 Cases From Saudi Arabia. Clin Infect Dis. 2016;63(7):951–3.
15. Park MH, Kim HR, Choi DH, Sung JH, Kim JH. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome. 2016;1–5.
16. Malik A, Medhat K, Masry E, Ravi M, Sayed F. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during Pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013. 2016;22(3):515–7.

17. Payne D, Ibrahim I, Sultan A. Stillbirth During Infection With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1870–2.
- coronaviruses : a prospective pilot study. 2008;(August 2005):863–6.
18. Bottomley C. A model and scoring system to predict outcome of intrauterine pregnancies of uncertain viability.
19. Bignardi T, Condous G, Kirk E, Van Calstens B, Van Huffel S, Timmerman D, et al. Viability of intrauterine pregnancy in women with pregnancy of unknown location : prediction using human chorionic gonadotropin ratio vs . progesterone. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2010;35:656–61.
24. Yudin M, Steele D, Sgro M, Read S, Kopplin P, Gough K. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obs Gynecol.* 2005;105:124–7.
25. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). 2020;8(3):1–8.
26. Poon et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. 2020.
27. CDC. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings.
20. Alfaraj S, Al-Twfiq J, Memish Z. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy : Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol.* 2019;52:501–3.
21. Zhang J, Wang Y, Chen L, Zhang R, Xie Y. Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2003;38:516–20.
28. British National Formulary. Kaletra. <https://bnf.nice.org.uk/medicinal-forms/lopinavir-with-ritonavir.html>
22. Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: A pathophysiological evaluation. *Pathology.* 2006;38(3):210–8.
29. British National Formulary. Chloroquine <https://bnf.nice.org.uk/drug/chloroquine.html#indicationsAndDoses>
23. Gagneur A, Dirson E, Audebert S, Vallet S. Materno-fetal transmission of human coronaviruses : a prospective pilot study. 2008;(August 2005):863–6.
30. Mulangu S, Dodd L, Davey R, Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *NEJM.* 2019;381(24):2293–2203.

Traduzido por¹: Gabriela Rezende Vieira e Marcelo de Oliveira Machado

Revisado por¹: João Lucas Lasta e Mateus Henrique Verplotz

Supervisão²: Patrícia Leen Kosako

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: *The SARS-CoV-2 outbreak: what we know*

Autores: WU, Di; WU, Tiantian; LIU, Qun; YANG, Zhicong; *et al.*

Publicado em: International Journal of Infectious Diseases. Published online March 12, 2020

DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004

O surto do SARS-CoV-2: o que nós sabemos

Resumo

Existe um surto mundial atual do novo coronavírus Covid – 19 (doença do coronavírus 2019; patógeno denominado SARS-CoV-2; anteriormente 2019-nCoV), o qual se originou em Wuhan na China e que agora se espalhou para 6 continentes, incluindo 66 países, a partir de 24:00 em 2 de março de 2020. Os governos estão sob crescente pressão para impedir que o surto se transforme em uma emergência de saúde global. Nesse estágio, preparação, transparência e compartilhamento de informação são cruciais para fazer avaliações de risco e iniciar atividades de controle do surto. Essas informações devem incluir relatos dos locais de surto e de laboratórios que colaboraram com a investigação. Esse artigo reúne e consolida a epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamentos e prevenções desse novo tipo de coronavírus.

Palavras-chave

Coronavírus; SARS-CoV-2; CoVID-19; Epidemiologia; Características clínicas; Diagnóstico; Tratamentos; Estratégias de manejo.

Introdução

Coronavírus (CoVs), uma grande família de vírus de RNA de fita simples, pode infectar animais e também seres humanos, causando doenças respiratórias, gastrointestinais, hepáticas e neurológicas [1]. Como os mais conhecidos vírus de RNA, os CoVs são divididos em quatro gêneros: alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus [2]. Até o presente momento, seis coronavírus humano (HCoVs) foram identificados, incluindo os alfa-CoVs HCoVs-NL63 e HCoVs-229E e os beta-CoVs HCoVs-OC43, HCoVs-HKU1, síndrome respiratória aguda grave-CoV (SARS-CoV) [3], e a síndrome respiratória do Oriente Médio-CoV (MERS-CoV) [4]. Novos coronavírus parecem emergir periodicamente em humanos, principalmente devido à alta prevalência e vasta distribuição de coronavírus, à ampla diversidade genética e à frequente

recombinação de seus genomas, e ao aumento das atividades de interface humano-animal.

No final de dezembro de 2019, várias autoridades locais de saúde relataram sobre grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida, os quais estavam epidemiologicamente ligados ao mercado de frutos do mar em Wuhan, na província de Hubei, China [5]. O patógeno, um novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi identificado por hospitais locais utilizando o mecanismo de vigilância para “pneumonia de etiologia desconhecida”, a qual foi estabelecida durante o surto de SARS em 2003 com o objetivo de viabilizar a identificação oportuna de novos patógenos [5,7]. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o CoVID-19 como uma “emergência de saúde pública de importância internacional” [8]. A pandemia está crescendo rapidamente. Pesquisamos literaturas associadas sobre o CoVID-19 para resumir a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamentos e prevenções da infecção por SARS-CoV-2.

Epidemiologia

Escopo do surto de infecção do CoVID-19

Desde dezembro de 2019, múltiplos casos de pneumonia inexplicável foram sucessivamente relatados em alguns hospitais na cidade de Wuhan com histórico de exposição ao grande mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China. Foi confirmado ser uma infecção respiratória aguda causada por um novo coronavírus. Até o momento, essa doença se propagou rapidamente de Wuhan para outras áreas da China e outros 66 países. E então, casos agrupados e casos confirmados sem história de viagem a Wuhan surgiram conforme o avanço da doença. Além disso, casos confirmados sem uma exposição clara ao mercado de frutos do mar de Wuhan se espalharam em muitos países estrangeiros [10].

De acordo com a Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China, a partir das 24:00 de 2 de março de 2020, um total de 80.302 casos de CoVID-19 na China foram confirmados em 31 províncias (regiões autônomas e municípios) e Culturas de Produção e Construção de Xinjiang, incluindo Hong

Kong, Macao, e Taiwan. Até o momento foram contabilizadas 2.947 (3,66%) mortes, 30.095 casos ainda internados (sendo 6.806 casos graves), 47.260 (58,85%) casos liberados do hospital, além de 587 casos suspeitos. Vale mencionar que até agora, as províncias de Tibet e Qinghai não tem pacientes infectados pelo novo coronavírus [11]. A partir de 11 de fevereiro, um total de 1.715 profissionais de saúde haviam sido infectados, dentre eles 5 morreram, com uma taxa bruta de fatalidade de casos de 0,3%. O número de casos confirmados ultrapassou a SARS em 2003.

Internacionalmente, foram reportados casos confirmados em 66 países e 6 continentes e em um cruzeiro Diamond Princess. Fora da China, um total de 10.415 casos de CoVID-19 foram registrados de 66 países, com 168 mortes. As epidemias na República da Coreia, Itália, Irã e Japão tornaram-se a maior preocupação da OMS [12]. De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) [13], na última avaliação de risco diária do COVID-19, em 2 de março, o surto foi classificado a um nível de risco de moderado a elevado. A taxa de mortalidade dos casos atualmente reportados na China é menor do que 4%, o que implica que, até agora, esse novo coronavírus não parece causar as altas taxas de mortalidade anteriormente observadas em SARS-CoV e MERS-CoV, 10% e 37%, respectivamente [14]. De acordo com dados mais recentes, um total de 36.167 casos foi registrado em Hubei, China, o que fornece uma taxa de ataque acumulado (CAA – *cumulated attack rate*) de 0,11% (a população de residentes permanentes de Hubei é de aproximadamente 59.170.000). Entretanto, quando comparado ao vírus influenza da pH1N1, o qual compartilha a mesma rota de transmissão, possui um CAA 50 vezes maior, esses dados mostram a importância das intensas medidas de quarentena e distanciamento social adotadas pelo governo de Hubei.

Hospedeiro e reservatório

Animais selvagens e morcegos são considerados como os hospedeiros reservatórios naturais e desempenham um papel crucial na

transmissão de vários vírus, incluindo Ebola, Nipah, Coronavírus e outros [6,15]. SARS-CoV-2 é o sétimo membro da família coronavírus, o qual está o beta-CoV com mais de 70% de similaridade na sequência genética com o SARS-nCoV [16]. Assim como SARS-CoV, MERS-CoV, e muitos outros coronavírus, o SARS-CoV-2 provavelmente se originou em morcegos, porém isso requer confirmação adicional em relação à pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 ser transmitida diretamente de morcegos ou através de um hospedeiro intermediário [9,17,18]. Pesquisa recente descobriu que o vírus é 96% idêntico ao nível de todo o genoma em comparação com o coronavírus do morcego, o que significa que os morcegos são os hospedeiros mais possíveis para o SARS-CoV-2 [17,18]. Além disso, Ji e colegas [19] demonstraram a cobra como possível reservatório do vírus para infecção humana. Zhu et al [16] indicaram que morcegos e visons (semelhante a uma doninha) podem ser dois potenciais reservatórios do novo coronavírus, enquanto que os visons podem ser os hospedeiros intermediários do vírus. Subsequentemente, estudos tem mostrado que pangolins (semelhante a um tamanduá, mas com escamas) são potenciais hospedeiros intermediários, mas no geral, hospedeiros intermediários podem ter múltiplos hospedeiros [20]. Para muitos vírus, uma das principais etapas no processo de emergência é passagem de animais para humanos. Assim, identificar a fonte do vírus ajudará a controlar sua disseminação [18].

Rota de transmissão

Chan e seus colegas [21] reportaram um caso de cinco pacientes em uma família, o que confirmou a transmissão pessoa a pessoa do CoVID-19. Autoridades de saúde identificaram evidências de transmissão por uma cadeia de 4 “componentes” (uma pessoa que, originalmente, contraiu o vírus de uma fonte não humana e infectou mais alguém, o qual infectou outro indivíduo, que, então, infectou outro indivíduo), sugerindo a sustentação da transmissão de humano para humano [22, 23]. Até o presente, a principal fonte de infecção eram pacientes com pneumonia infectados pelo SARS-CoV-2. A transmissão de gotículas

respiratórias é a principal rota de transmissão, e também pode ser transmitido através de gotículas presentes no ar e contato [9]. Contudo, nós também deveríamos atribuir importância para casos assintomáticos, os quais podem desempenhar um papel crítico no processo de transmissão [24]. Recentemente, o novo coronavírus foi detectado nas fezes de pacientes confirmados em Wuhan, Shenzhen e até no primeiro caso dos Estados Unidos, indicando que o vírus pode se replicar e existir no trato digestivo, sugerindo a possibilidade de transmissão fecal-oral [25], mas não é certo que comer comidas contaminadas com o vírus causa infecção e transmissão. Também há observações de os vírus nas fezes podem ser retransmitidos por formações em aerossol de gotículas contendo vírus, o que requer maiores investigações. Até o momento, não há evidências de transmissão por aerossóis do CoVID-19. A OMS também acredita que maiores evidências são necessárias para avaliar a possibilidade de transmissão por aerossóis [23]. Ademais, foi relatado que uma mãe foi diagnosticada com um novo tipo de pneumonia por coronavírus, e o recém-nascido era positivo para ácido nucleico viral em swabs de faringe depois de 30 horas de nascimento [26], sugerindo que o novo tipo de coronavírus pode causar infecção neonatal através de transmissão da mãe para a criança, o que, com certeza, precisa ser confirmado por mais estudos científicos [27].

A OMS publicou sua estimativa de R_0 sendo 2,0-2,5, usando informações recentes [28]. Li et al. [7] analisaram dados dos primeiros 425 casos confirmados em Wuhan e descobriram que o R_0 seria 2,2, sem especificar seu método de modelagem. Jonathan Read e seus colegas [16] da Universidade de Lancaster usaram um modelo determinista de transmissão de metapopulação – Suscetível-Exposto-Infectado-Recuperado (SEIR) – para determinar o R_0 em torno de 3,1. Majumder e seus colegas [29] usaram o modelo de Decaimento de Incidência e Ajuste Exponencial – (IDEA) – para estimar o R_0 em 2,0-3,3 (o estudo ainda não foi publicado). Recentemente, um grande grupo de pesquisadores de diversos institutos, liderados por Jianhong Wu da Universidade de York [30], propôs um

modelo determinista compartmental SEIR mais geral usando mais parâmetros, e chegou a um número muito maior de R_0 de 6,47. Uma pesquisa recente [31] sobre o surto no navio de cruzeiro Diamond Princess, em fracas situações de intervenção e condições de quarentena, mostrou que o R_0 era de 2,28, e se reduzisse o R_0 em 25% e 50%, os casos acumulados estimados seriam reduzidos de 1.514 para 1.081 e 758, também provaram que medidas intensas de quarentena e distanciamento social deveriam ser tomadas para controlar o surto.

As estimativas do surto do SARS-CoV em 2003 reportaram um R_0 de 3,0 [32], significando que o SARS-CoV-2 tem uma habilidade similar de se espalhar ao SARS-CoV, ou maior capacidade de propagação que o SARS-CoV, de forma que o surto de SARS-CoV-2 causou mais de 90.000 casos em 66 países por todo o mundo em menos de 2 meses, que é o período do surto do SARS-CoV [33, 34].

Manifestações clínicas

Uma grande variedade de manifestações clínicas é vista nos pacientes com SARS-CoV-2, de doença leve, moderada à grave e rapidamente progressiva e fulminante. E a maioria dos pacientes com SARS-CoV-2 era normal e leve, e sua mortalidade era mais baixa que SARS-CoV e MERS-CoV.

Período de incubação

Em publicações recentes, o período médio de incubação do CoVID-19 foi um pouco diferente. Wang et al, com 138 casos, relatou que as durações médias dos primeiros sintomas até dispneia, admissão em hospital, e Síndrome Angústia Respiratória Severa (SARS) eram de 5 dias (variação de 1-10), 7 dias (variação de 4-8), e 8 dias (variação de 6-12), respectivamente [35]. E, de acordo com Li et al, com 425 casos confirmados, instruiu que o período médio de incubação era de 5,2 dias (intervalo de confiança [IC] de 95%, 4,1 a 7,0), com o percentil 95 da distribuição em 12,5 dias. Nos estágios iniciais, a epidemia dobrou de tamanho a cada 7,4 dias. Com um intervalo de série médio de 7,5 dias (95% IC, 5,3 a 19), o número reprodutivo básico foi estimado em 2,2 (95%

IC, 1,4 a 3,9) [7]. Enquanto Guan et al [36], com 1099 pacientes, relatou que o período de incubação médio da infecção por SARS-CoV-2 era de 3,0 dias (variação de 0 a 24,0), o qual é mais curto que o das duas pesquisas acima (3,0 dias vs 5 dias e 5,2 dias). O período médio de incubação do CoVID-19 ARD era 3,0 dias e ele possuía uma taxa de fatalidade relativamente mais baixa que SARS e MERS [35]. O período médio estimado de incubação da infecção por SARS-CoV foi de 4,6 dias (95% IC, 3,8-5,8 dias) [37] e 95% do início da doença ocorreu dentro de 10 dias [38]. O tempo médio desde o início dos sintomas até a hospitalização foi entre 2 e 8 dias, mas era menor na fase mais tardia da epidemia. O tempo médio desde o surgimento dos sintomas até a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e até a morte foi de 11 e 23,7 dias, respectivamente [39].

Sintomas

Os sintomas do CoVID-19 são inespecíficos e a apresentação da doença pode variar desde ausência de sintomas (assintomáticos) à pneumonia severa e morte. Um estudo de 41 pacientes [14] que foram inicialmente diagnosticados com o surto (a data do diagnóstico era até 2 de janeiro) constatou que os sintomas mais comuns eram febre (98%), tosse (76%), mialgia ou fatiga (44%), e sintomas atípicos incluindo escarro (28%), dor de cabeça (8%), hemoptise (5%) e diarreia (3%). Aproximadamente, metade dos pacientes apresentou dispneia (a média do início da doença à dispneia foi de 8 dias). Linfocitopenia foi observada em 63% dos pacientes. Todos os pacientes apresentaram pneumonia. As complicações incluíram síndrome do desconforto respiratório agudo (29%), lesão cardíaca aguda (12%), e infecções secundárias (10%); 32% dos pacientes necessitaram ser tratados na UTI. Uma análise de 1099 casos confirmados (até 29 de janeiro), conduzida pela equipe de NanShan Zhong [40], descobriu que os sintomas mais comuns eram febre (87,9%) e tosse (67,7%), diarreia (3,7%) e vômito (5,0%). 25,2% dos pacientes tinham ao menos uma doença subjacente (tais como hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica). Linfocitopenia foi observada em 82,1% dos pacientes. Na admissão, 50%

dos pacientes apresentaram opacidade em vidro fosco na TAC de tórax. Um estudo retrospectivo [35] de 138 pacientes hospitalizados de 1º a 28 de janeiro encontrou que os pacientes que receberam tratamento em UTI eram mais velhos, com maior probabilidade de ter doenças subjacentes, e mais propensos a ter dispneia, e o tempo médio de permanência foi de 10 dias [35]. Estudos recentes indicam que pacientes ≥ 60 anos de idade apresentam risco maior do que crianças, as quais podem ser menos propensas a infecção ou, nesse caso, podem apresentar sintomas mais leves ou até infecção assintomática [7]. Grupo de Trabalho de Epidemiologia do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças [41], com um total de 72.314 pacientes, relatou que haviam 44.672 (61,8%) casos confirmados e 889 casos assintomáticos (1,2%) no total de número de pacientes. Entre os casos confirmados, a maioria tinha entre 30 e 79 anos (86,6%) e considerados leves ou com pneumonia leve (80,9%).

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Os casos infectados com SARS-CoV-2 apresentam sintomas como febre, fadiga, tosse seca, dispneia etc., com ou sem congestão nasal, coriza ou outros sintomas do trato respiratório superior [1, 25]. Apesar de sintomas atípicos terem sido relatados, Guan et al. [40] apontou que a febre ainda é o sintoma típico de infecção por SARS-CoV-2.

a) Exame físico

Pacientes com sintomas leves podem não apresentar sinais positivos. Pacientes em estado grave podem ter falta de ar, estertores úmidos nos pulmões, sons respiratórios enfraquecidos, maciez a percussão e frêmito toracovocal aumentado ou diminuído, etc.

b) Exame de imagem TAC

O achado de imagem varia com a idade do paciente, status de imunidade, estágio da doença no momento da varredura, doenças subjacentes e intervenções medicamentosas.

Exame radiológico de tórax: Na fase inicial dos casos de pneumonia, as imagens do tórax mostram múltiplas pequenas sombras irregulares e alterações intersticiais [14], preferencialmente na periferia

pulmonar [21]. Casos graves podem se desenvolver para opacidade bilateral múltipla em vidro fosco, sombras de infiltração e consolidação pulmonar, sendo o derrame pleural pouco frequente. As lesões pulmonares são mostradas mais claramente pela TAC de tórax do que pelo exame radiográfico, incluindo opacidade em vidro fosco e consolidação segmentar bilateral nos pulmões, especialmente na periferia pulmonar. Em crianças com infecção grave, múltiplas lesões lobares podem estar presentes em ambos os pulmões. Um estudo de tomografias computadorizadas de 21 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 mostrou três (21%) sem alterações, 12 (57%) apenas com opacidade em vidro fosco e seis (29%) com opacidade em vidro fosco e consolidação no exame [42]. Outro estudo de 41 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 foi relatado como tendo envolvimento pulmonar bilateral em radiografias de tórax [14]. No geral, os achados de imagem relatados para CoVID-19 são semelhantes aos relatados com SARS [43, 44] e MERS [45, 46], não surpreendendo, pois os vírus responsáveis também são coronavírus.

Diagnóstico laboratorial

Deve ser distinguido, principalmente, de outros vírus conhecidos da pneumonia, como vírus influenza, vírus parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, rinovírus, SARS-CoV, etc.; e também de pneumonia por micoplasma, pneumonia por clamídia e pneumonia bacteriana. Além disso, deve ser diferenciado de doenças não infecciosas, como vasculite, dermatomiosite e pneumonia em organização [9]. Então, o diagnóstico laboratorial é necessário. A identificação de CoVID-19 inclui principalmente isolamento de vírus e detecção de ácido nucleico viral. De acordo com os postulados tradicionais de Koch, o isolamento de vírus é o “padrão ouro” para o diagnóstico de vírus em laboratório [47]. Uma variedade de amostras (como swabs, swabs nasais, extratos de nasofaringe ou de traqueia, escarro ou tecido pulmonar, sangue e fezes) devem ser retidos para testes de maneira oportuna, o que proporciona uma taxa mais alta de detecção positiva de amostras do trato respiratório inferior [47].

Os ácidos nucleicos virais também podem ser usados para o diagnóstico precoce, que é a coisa mais importante. Portanto, devemos detectar o ácido nucleico do SARS-CoV-2: a detecção exata do RNA do SARS-CoV-2 tem valor diagnóstico [47]. A sequência completa do gene SARS-CoV-2 foi obtida e amostras podem ser coletadas do trato respiratório superior (orofaringe e nasofarínge) e trato respiratório inferior (aspirado endotraqueal, escarro expectorado ou lavagem broncoalveolar) de pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 para diagnóstico pelo método em tempo real RT-PCR [48]. Além disso, no estágio inicial da doença, o número total de leucócitos pode diminuir, assim como a contagem de linfócitos, podendo cursar com aumento ou não de monócitos [9].

Tratamentos e prevenções

Atualmente, não há vacina ou tratamento antiviral para o coronavírus humano e animal, assim, identificar opções de tratamentos medicamentosos é crítico para a resposta ao surto de CoVID-19. A OMS anunciou que uma vacina para o SARS-CoV-2 deve estar disponível em 18 meses, mas, para isso, será necessário financiamento e interesse público para ser mantido ainda que o nível de ameaça caia [49]. A base do manejo clínico é um tratamento amplamente sintomático, com apoio de órgãos em terapia intensiva para pacientes gravemente doentes [50].

As estratégias gerais incluem repouso e tratamento de suporte, incluindo terapia antiviral [51], aplicação de antibióticos, terapia imunomoduladora, suporte funcional de órgãos, suporte respiratório, lavagem broncoalveolar, purificação sanguínea e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) [53].

A nova infecção por coronavírus é uma nova doença transmissível com um surto emergente que afeta todas as populações [54]. A infecção por SARS-CoV-2 foi classificada legalmente como doença infecciosa de categoria B, mas gerenciada como doença infecciosa de categoria A pelo governo chinês. É essencial implementar práticas de controle de infecções por controle de fontes de infecção, bloqueio de rotas de transmissão e proteção da população

suscetível. A agitação sem precedentes das atividades da OMS e outras organizações públicas globais de saúde tem focado principalmente na prevenção da transmissão, em medidas de controle de infecção e na triagem de viajantes [50].

Conclusões

Quão facilmente o vírus é transmitido entre as pessoas, e como isso afeta as pessoas e subgrupos potencialmente vulneráveis da população, assim como os idosos e indivíduos com condições crônicas de saúde? Qual é a fonte do vírus? E como ele pode se espalhar ao redor do mundo em um período de tempo tão curto? No momento, nós sabemos relativamente pouco sobre o CoVID-19, exceto que ele é um patógeno humano altamente patogênico, possivelmente um agente zoonótico. Agora que a pandemia ocorreu, é fundamental que os países ao redor do mundo exerçam medidas para parar a transmissão e salvar vidas. Ademais, nós deveríamos estudar ativamente sua origem, tropismo e patogênese, com o objetivo de prover algumas orientações para lidar com essa epidemia em rápida expansão. Desafios permanecem em diversas áreas chaves, incluindo os recentes casos de pessoas que testaram positivo para o vírus. Esses pacientes curados podem transmitir para outras pessoas? Isso tudo sugere que nós devemos desenvolver critérios mais detalhados para a prevenção e o controle do vírus, e critérios mais rigorosos para a liberação dos pacientes após o tratamento.

Contribuintes

Todos os autores contribuíram para a concepção da revisão. Di Wu, Tiantian Wu e Qun Liu contribuíram com a pesquisa bibliográfica, aprovação e síntese dos dados, criaram as tabelas e escreveram o manuscrito. Todos os autores contribuíram com a interpretação dos dados e a revisão do manuscrito.

Financiamento

Esse trabalho foi financiado pela National Natural Science Foundation of China Grants (81803325), Medical Science and Technology Project of

Guangzhou (20191A011064), Guangdong Medical Science and Technology Research Project (A2019379).

Aprovação ética

Nenhuma.

Conflito de interesses

Nós não declaramos nenhum conflito de interesses.

Referências

1. Weiss SR, Leibowitz JL. **Coronavirus pathogenesis.** Adv Virus Res. 2011; **81:** 85-164.
2. Yang D, Leibowitz JL. **The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends.** Virus Res. 2015; **206:** 120-133.
3. Drosten C, Günther S, Preiser W. **Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome.** N Engl J Med 2020; **348:** 1967-1976.
4. Zaki AM, Boheemen Sv, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** N Engl J Med 2012; **367:** 1814-1820.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** N Engl J Med. 2020; **382:** 727-733.
6. Cui J, Li F, Shi Z. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2019; **17:** 181-192.
7. Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med. 2020; (Epub ahead of print).
8. Li X, Wang W, Zhao X, et al. **Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV.** J Med Virol. 2020; (Epub ahead of print).
9. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. **A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version).** Mil Med Res. 2020; **7:** 4.
10. Stoecklin SB, Rolland P, Silue Y, Mailles A. **First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020.** Euro Surveill. 2020; **25:** 2000094.
11. National-Health-Commission-of-the-People's-Republic-of-China. CoVID-19 News Update, up to February 24, 2020. Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/67e6c59a84bd4f07b6ca4a4c5ffabb79.shtml>.
12. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 2 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---2-march-2020>.
13. European-Centre-for-Disease-Prevention-and-Control. Daily risk assessment on COVID-19, 2 March 2020 Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>.
14. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** The Lancet. 2020; **395:** 497-506.
15. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. **Emerging novel Coronavirus (2019-nCoV) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments.** Vet Q. 2020; (Epub ahead of print).
16. Cheng ZJ, Shan J. **2019 Novel coronavirus: where we are and what we know.** Infection. 2020; (Epub ahead of print).
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020; (Epub ahead of print).
18. Perlman S. **Another Decade, Another Coronavirus.** N Engl J Med. 2020; **382:** 760-762.
19. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. **Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human.** J Med Virol. 2020; **92:** 433-440.
20. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, et al. **Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China.** bioRxiv preprint. 2020; (epub).

21. Fuk-Woo CJ, Shuofeng Y, Kin-Hang K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020; **395**: 514-523.
22. Phelan AL, RebeccaKatz, Gostin L. **The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance.** *JAMA*. 2020; (Epub ahead of print).
23. WHO. How does COVID-19 Spread? Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
24. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World J Pediatr*. 2020; (Epub ahead of print).
25. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** *N Engl J Med*. 2020; (Epub ahead of print).
26. CCTV.COM. A 30-hour old infant in Wuhan diagnosed and mother-to-child infection suspected. Available at: <http://m.news.cctv.com/2020/02/05/ARTIywVxQICUUURSIWzSzvkf200205.shtml>.
27. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. **Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia.** *Translational Pediatrics*. 2020; **9**: 51-60.
28. WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease.** (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Date: 2019.
29. Maimuna M, D MK. **Early Transmissibility Assessment of a Novel Coronavirus in Wuhan, China (January 26, 2020).** SSRN. 2020: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3524675>.
30. Tang B, Wang X, Li Q, et al. **Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions.** *J Clin Med*. 2020; **9**: 1-13.
31. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. **Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis.** *Int J Infect Dis*. 2020.
32. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. **Dynamically Modeling SARS and Other Newly Emerging Respiratory Illnesses Past, Present, and Future.** *Epidemiology*. 2005; **16**: 791-801.
33. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. **The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?** *Int J Epidemiol*. 2020.
34. Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA*. 2020; (Epub ahead of print).
35. Wang D, Hu B, Hu C, et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.** *JAMA*. 2020; (Epub ahead of print).
36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med*. 2020.
37. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, et al. **Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong.** *Pediatr Crit Care Med*. 2003; **4**: 279-283.
38. A. DC, C. GA, M. LG, et al. **Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong.** *The Lancet*. 2003; **361**:1761-1766.
39. Leung GM, Hedley AJ, Ho L-M, Chau P. **The Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome in the 2003 Hong Kong Epidemic: An Analysis of All 1755 Patients.** *Ann Intern Med*. 2004; **141**: 662-673.
40. Weijie G, Zhengyi N, Yu H, et al. **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China.** medRxiv preprint. 2020.
41. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response CCfDCaP. **The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China.** *Chinese Journal of Epidemiology*. 2020; **41**: 145-151.

42. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N. **CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV).** Radiology. 2020; **4** (Epub ahead of print).
43. Nicolaou S, Al-Nakshabandi NA, Müller NL. **SARS: Imaging of Severe Acute Respiratory Syndrome.** AJR Am J Roentgenol. 2003; **180**: 1247-1249.
44. Ooi GC, Khong PL, Khong PL, Yiu WC, Zhou LJ. **Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients.** Radiology. 2004; **230**: 836-844.
45. Das KM, Lee EY, Jawder SEA, Enani MA. **Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2015; **205**: (W267-74).
46. M. DK, Y. LE, A. EM, et al. **CT Correlation With Outcomes in 15 Patients With Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.** American Journal of Roentgenology. 2015; **204**: 736-742.
47. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. **Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China.** Microbes Infect. 2020; (S1286-4579:30025-3).
48. Corman VM, Olfert LandtKaiser M, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020; **25**: 1-8.
49. Diseases TLI. **Challenges of coronavirus disease 2019.** The Lancet Infectious Diseases. 2020; S1473-3099:30072-4.
50. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** The Lancet. 2020; **395**: e35-e36.
51. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. **Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial.** Trials. 2018; **19**: 81.
52. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Mekhlafi GAA. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 2020; **197**: 757-767.
53. Wang T, Wang W, Wang Y, et al. **Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus.** World J Pediatr. 2020; (Epub ahead of print).
54. Burki T. **Outbreak of coronavirus disease 2019.** The Lancet Infectious Diseases. 2020; S1473-3099:30076-1.

Traduzido por¹: Flávia Renata Ropelatto Pires e Sofia Mitsue Ishie

Revisado por¹: Lucas Augusto Marcon e Rachel Yukie Toyama

Supervisão²: Dr. Eduardo Gomes

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Médico urologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

CURSO DE MEDICINA

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: A Trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19.

Autores: B. Cao, Y; D. Wen, W; Liu, Jingli Wang, G; et al.

Publicado em: The New England Journal of Medicine, March 18, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

Um estudo da ação de Lopinavir-Ritonavir em adultos hospitalizados com Covid-19 grave.

1. Resumo

Contexto

Nenhuma terapêutica ainda se provou efetiva para o tratamento da doença grave causada pelo SARS-CoV-2.

Metodologia

Conduzimos um estudo randomizado, controlado e aberto envolvendo pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, a qual causa a doença respiratória Covid-19, e uma saturação de oxigênio (Sao_2) de 94% ou menos enquanto respiravam ar ambiente, ou uma razão da pressão parcial de oxigênio (Pao_2) pela fração inspirada de oxigênio (Fio_2) menor que 300 mmHg. Os pacientes foram aleatoriamente designados, em uma proporção 1:1, a receberem ambos lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) duas vezes ao dia, por 14 dias, em adição ao tratamento padrão, ou apenas o tratamento padrão. O desfecho primário foi o tempo de melhora clínica, definido como o tempo desde a randomização

até a melhora clínica de 2 pontos, em uma escala de 0 a 7, ou a alta hospitalar, o que vier primeiro.

Resultados

Um total de 199 pacientes laboratorialmente confirmados com infecção por SARS-CoV-2 submeteram-se à randomização; 99 foram designados para o grupo lopinavir-ritonavir, e 100 ao grupo de tratamento padrão. O tratamento com lopinavir-ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo de melhora clínica (taxa de risco para melhora clínica, 1,24; 95% intervalo de confiança [IC], 0,90 a 1,72). A mortalidade após 28 dias foi similar em ambos os grupos lopinavir-ritonavir e tratamento padrão (19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8 pontos percentuais; 95% IC, -17,3 a 5,7). Os percentuais de pacientes com RNA viral detectável em vários momentos foram similares. Em uma análise modificada de intenção de tratamento, o grupo lopinavir-ritonavir levou um tempo médio de melhora clínica que foi 1 dia menor que o observado pelo grupo de tratamento padrão (taxa de risco, 1,39; 95% IC, 1,00 a 1,91). Eventos gastrointestinais adversos foram mais comuns no grupo lopinavir-ritonavir, porém eventos adversos graves foram mais comuns no grupo de tratamento padrão. O tratamento com Lopinavir-ritonavir foi cessado

anticipadamente em 13 pacientes (13,8%) devido a eventos adversos.

Conclusões

Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, não foram observados benefícios com o tratamento com lopinavir-ritonavir para além do tratamento padrão. Estudos futuros com pacientes com essa doença grave podem ajudar a confirmar ou excluir a possibilidade de um benefício no tratamento. (Financiado por Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development and others; Chinese Clinical Trial Register number, ChiCTR2000029308.)

2. Introdução

Com início em dezembro de 2019, o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causou um surto internacional de uma doença respiratória chamada Covid-19. O amplo espectro de extensão da Covid-19 vai de leve, doença autolimitada do trato respiratório a pneumonia grave e progressiva, falha múltipla de órgãos, e morte.¹⁻⁴ Até agora, não há agentes terapêuticos específicos para infecção por coronavírus. Após a emergência da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, a análise de medicamentos aprovados apontou o lopinavir, um inibidor da aspartato protease tipo 1 do vírus da imunodeficiência humana (HIV), como tendo ação inibitória contra o SARS-CoV, o vírus que causa SARS em humanos.⁵⁻⁷ Ritonavir é combinado ao lopinavir para aumentar sua meia-vida plasmática por meio da inibição do citocromo P450. Um estudo aberto publicado em 2004 sugeriu, por comparação com um grupo de controle histórico que recebeu apenas ribavirin, que a adição de lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) a ribavirin reduziu o risco de efeitos clínicos adversos (síndrome do desconforto respiratório agudo [ARDS] ou morte) bem como a carga viral entre os pacientes com SARS.⁵ Todavia, a falta de randomização, de um grupo controle contemporâneo e de um uso concomitante de glicocorticoides e ribavirin naquele estudo dificultou a avaliação do efeito de lopinavir-ritonavir. Similarmente, lopinavir possui atividade, tanto *in vitro* quanto em

animais de experimentação, contra o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), e relatos de casos sugeriram que a combinação de lopinavir-ritonavir com ribavirin e interferon alfa resultaram em depuração viral e sobrevivência.¹⁰⁻¹² Porém, devido à falta de dados conclusivos sobre a eficácia dessa abordagem em humanos, um estudo clínico (com interferon beta-1b recombinante) para MERS está em curso (ClinicalTrials.gov number, NCT02845843).¹³⁻¹⁵

Para avaliar a eficácia e segurança do tratamento para infecção por SARS-CoV-2 com lopinavir-ritonavir via oral, nós conduzimos um estudo randomizado, controlado e aberto, LOTUS China (Lopinavir Trial for Suppression of SARS-CoV-2 in China), em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19.

3. Metodologia

Pacientes

Pacientes foram avaliados por elegibilidade com base no teste (ShanghaiZJ BioTec or Sansure Biotech) positivo de reação em cadeia da polimerase e da transcriptase reversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 em uma amostra do trato respiratório testada pelo Centro de Controle de Doenças local ou por um laboratório de diagnóstico projetado. Pacientes homens ou mulheres não gestantes e maiores de 18 anos foram elegíveis caso eles tivessem uma amostra de diagnóstico que fosse positiva para RT-PCR, tivessem pneumonia confirmada por imagem de tórax e tivessem saturação de oxigênio (SaO_2) de 94% ou menos durante respiração em ar ambiente ou uma razão da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) pela fração de oxigênio inspirado (FiO_2) ($PaO_2:FiO_2$) igual ou abaixo de 300 mg Hg. O critério de exclusão incluiu decisão médica de que o envolvimento no estudo não era de maior interesse para o paciente, presença de qualquer condição que impedissem o protocolo de ser seguido seguramente, alergia ou hipersensibilidade conhecidas a lopinavir-ritonavir, doença hepática grave conhecida (e.g., cirrose, com um nível de alanina aminotransferase >5x o limite superior da variação normal ou um nível de aspartato aminotransferase >5x o limite superior da variação

normal), uso de medicamentos que são contraindicados com lopinavir-ritonavir e que não pudessem ser substituídos ou interrompidos durante o período do estudo (veja o Apêndice Suplementar, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org); gravidez ou amamentação, ou infecção por HIV conhecida, por causa de preocupações sobre o desenvolvimento de resistência ao lopinavir-ritonavir se usado sem combinação com outros antirretrovirais. Pacientes impossibilitados de engolir receberam lopinavir-ritonavir através de um tubo nasogástrico.

Projeto e supervisão do estudo

Este foi um estudo aberto, randomizado individualmente e controlado e que foi conduzido de 18 de janeiro de 2020 até 3 de fevereiro de 2020 (a data de registro do último paciente), no Hospital Jin Yin-Tan, em Wuhan, Província de Hubei, na China. Por causa da natureza emergencial do estudo, placebos de lopinavir-ritonavir não foram preparados. Pacientes elegíveis foram escolhidos randomicamente em uma proporção de 1:1 para receber ambos lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, oralmente; providenciados gratuitamente pela autoridade de saúde nacional) duas vezes ao dia, mais tratamento padrão, ou tratamento padrão isolado, por 14 dias. O tratamento padrão compreendeu, conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal, e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Para equilibrar a distribuição de suporte de oxigênio entre os dois grupos como um indicador de gravidade de insuficiência respiratória, à randomização foi estratificada com base nos métodos de suporte respiratório no momento do registro: sem suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio com ducto ou máscara nasal, ou fluxo intenso de oxigênio, ventilação não invasiva, ou ventilação invasiva incluindo ECMO. A sequência de randomização do bloco permutado (quatro pacientes por bloco), incluindo estratificação, foi preparada por um estatístico sem envolvimento com o estudo, usando SAS software, versão 9.4 (SAS Institute). Para minimizar viés de alocação, nós executamos a ocultação da alocação com um sistema de resposta interativo baseado na Rede até

que a randomização estivesse finalizada no sistema por meio de um computador ou celular.

O estudo foi aprovado pelo quadro de revisão institucional do Hospital Jin Yin-Tan. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes ou do representante legal do paciente caso o paciente estivesse muito indisposto para fornecer consentimento. O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e com as orientações da Boa Prática Clínica da Conferência Internacional em Harmonização. Os autores foram responsáveis por projetar o estudo e por compilar e analisar os dados. Os autores asseguram a integridade e a precisão dos dados e a aderência do estudo ao protocolo. Os detalhes completos sobre o projeto do estudo são providenciados no protocolo, disponível em NEJM.org.

Monitoramento clínico e laboratorial

Os pacientes foram avaliados uma vez ao dia por enfermeiros treinados, usando cartões diários que registravam dados em uma escala ordinal de sete categorias e em segurança do dia 0 até o dia 28, o dia da alta do hospital, ou o dia da morte. A segurança foi monitorada pelo serviço de Boa Prática Clínica do Hospital Jin Yin-Tan. Outros dados clínicos foram registrados usando-se o formulário de registro de casos da WHO-ISARIC (Organização Mundial da Saúde – Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes) (<https://isaric.tghn.org>). Amostras de zangão orofaríngeas periódicas foram obtidas no dia 1 (antes da administração de lopinavir-ritonavir) e nos dias 5, 10, 14, 21 e 28 até a ocorrência de alta ou morte e foram testadas no Laboratório de Pesquisa Clínica Teddy (Tigermed – DiAn Joint Venture), usando-se RT-PCR quantitativa em tempo real (veja o Apêndice Suplementar). RNA foi extraído das amostras clínicas com o sistema MagNA Pure 96, detectado e quantificado por Cobas z480 Qpcr (Roche), com o uso de testes LightMix Modular SARS-CoV-2 (COVID19) (TIB MOBIOL). Estas amostras foram obtidas de todos os 199 pacientes que ainda estavam vivos em todos os momentos. A amostragem não parava quando uma zangão em um dado momento dava negativo.

Zaragatoas de garganta basal foram testadas para detecção de gene E, gene RdRp e gene N, e amostras nas visitas subsequentes foram quantitativamente e qualitativamente detectadas para gene E. Dados clínicos foram registrados em papéis de formulários de registro de caso e depois duplamente digitalizados em um banco de dados eletrônico e validados por funcionários do estudo.

Medidas de resultado

O ponto final primário foi o tempo para melhora clínica, definido como o tempo da randomização até uma melhora de dois pontos (a partir do estado na randomização) em uma escala ordinal de sete categorias ou até alta do hospital, qualquer que acontecesse primeiro. O ponto final da melhora clínica foi usado em nosso estudo prévio sobre influenza e foi também recomendado pelo grupo especialista da WHO R&D Blueprint. Escalas ordinais têm sido usadas como pontos finais em estudos clínicos em pacientes hospitalizados com influenza grave. A escala ordinal de sete categorias consistia das seguintes categorias: 1, não hospitalizado com retomada de atividades normais; 2, não hospitalizado, mas incapaz de retomar atividades normais; 3, hospitalizado, não necessitando de oxigênio suplementar; 4, hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; 5, hospitalizado, necessitando de terapia de oxigênio em fluxo intenso nasal, ventilação mecânica não invasiva, ou ambos; 6, hospitalizado, necessitando de ECMO, ventilação mecânica invasiva, ou ambos; e 7, morte. Outros resultados clínicos incluíam estado clínico avaliado conforme a escala ordinal de sete categorias nos dias 7 e 14, mortalidade no dia 28, a duração da ventilação mecânica, a duração da hospitalização em sobreviventes, e o tempo (em dias) do início do tratamento à morte. Medidas virológicas incluíam as proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo e medições de área de título de RNA viral sob a curva.

Resultados de segurança incluíam eventos adversos que ocorressem durante o tratamento, eventos adversos graves, e descontinuação precoce do tratamento. Eventos adversos foram classificados de acordo com os

Critérios de Terminologia Comuns do Instituto Nacional de Câncer, versão 4.0.

Análise estatística

O estudo foi iniciado em rápida resposta à emergência de saúde pública quanto à Covid-19, em um momento no qual havia informação muito limitada sobre resultados clínicos em pacientes hospitalizados com Covid-19. O tamanho total da amostra original foi estabelecido em 160, uma vez que forneceria ao estudo 80% de poder para detectar uma diferença, no nível de significância bilateral de $\alpha=0,05$, de 8 dias no tempo mediano para a melhora clínica entre os dois grupos, assumindo que o tempo mediano no grupo de tratamento padrão fosse 20 dias e que 75% dos pacientes atingiriam melhora clínica. O registro planejado de 160 pacientes no estudo ocorreu rapidamente, e a avaliação naquele momento foi de que o estudo estava insuficiente; neste modo, foi tomada a decisão de continuar o registro pelos investigadores. Subsequentemente, quando outro agente (remdesivir) tornou-se disponível para estudos clínicos, nós decidimos suspender as inscrições para o estudo.

A análise primária de eficácia foi com base na intenção de tratar e incluiu todos os pacientes que haviam sido submetidos à randomização. O tempo para melhora clínica foi avaliado após todos os pacientes terem atingido o dia 28, sendo que a morte ou a incapacidade de alcançar melhora clínica antes do dia 28 foram consideradas como censuradas convenientemente no dia 28 (a censura conveniente ocorre quando um evento pode ter ocorrido após a última vez que uma pessoa esteve sob observação, mas o momento específico do evento é desconhecido). O tempo para melhora clínica foi retratado pelo gráfico de Kaplan-Meier e comparado com um teste log-rank. As razões de risco com intervalos de confiança de 95% foram calculadas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox. Cinco pacientes que haviam sido atribuídos ao grupo de lopinavir-ritonavir não receberam nenhuma dose (três deles faleceram dentro de 24 horas) mas foram incluídos na análise de intenção de tratar, visto que nenhuma remoção recíproca ocorreu no grupo de tratamento padrão. Uma análise modificada de intenção de tratar

que excluiu as três mortes prematuras também foi realizada. O teste post hoc inclui análise de subgrupos para Escore 2 de Alerta Precoce Nacional (em inglês, NEWS2) igual ou inferior a 5 ou maior do que 5 e aqueles que foram submetidos à randomização até 12 dias ou mais do que 12 dias depois do início da doença. Devido ao plano de análise estatística não incluir uma provisão para corrigir a multiplicidade em testes para resultados secundários e outros, os resultados são registrados como estimativas pontuais e intervalos de confiança de 95%. As larguras dos intervalos de confiança não foram ajustadas para multiplicidade, então os intervalos não devem ser usados para inferir efeitos de tratamento definitivos para resultados secundários. Análises de segurança foram baseadas na exposição ao tratamento real do paciente. Análises estatísticas foram conduzidas com o software SAS, versão 9.4 (SAS Institute).

4. Resultados

Pacientes

Dos 199 pacientes que foram submetidos à randomização, 99 pacientes foram prescritos para receber lopinavir-ritonavir e 100 pacientes para tratamentos padrões isolados. Dos 99 pacientes prescritos para receber lopinavir-ritonavir, 94 (94,9%) receberam o tratamento como prescrito (Fig. 1). No grupo de lopinavir-ritonavir, 5 pacientes não receberam nenhuma dose de lopinavir-ritonavir: 3 devidos a morte precoce dentro de 24 horas após a randomização e outros 2 porque o médico assistente recusou prescrever lopinavir-ritonavir depois da randomização. A idade mediana dos pacientes era 58 anos (Intervalo Interquartil [IIQ], 49 a 68 anos), e 60,3% dos pacientes eram homens (Tabela 1). O intervalo de tempo mediano entre o início dos sintomas e a randomização foi de 13 dias (IIQ, 11 a 16 dias) (Tabela 2). Não havia nenhuma diferença importante entre grupos quanto a características demográficas, resultados de testes laboratoriais de referência, distribuição de escores de escala ordinal, ou escores do NEWS2 na inscrição. Durante o estudo, glicocorticoides sistêmicos foram administrados em 33,0% dos pacientes no grupo de lopinavir-ritonavir e em 35,7% dos pacientes no grupo de tratamentos padrões.

Resultado primário

Os pacientes prescritos para lopinavir-ritonavir não tiveram um tempo para melhora clínica diferente do daqueles prescritos para tratamentos padrões isolados na população com intenção de tratar (média, 16 dias vs. 16 dias; taxa de risco para melhora clínica, 1,31; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,95 a 1,85; P=0,09) (Fig. 2). Na população com intenção de tratar modificada, o tempo médio para melhora clínica foi 15 dias no grupo de lopinavir-ritonavir, em comparação com 16 dias no grupo de tratamentos padrões (taxa de risco, 1,39; IC de 95%, 1,00 a 1,91) (Tabela S1 e Fig. S1 no Apêndice Suplementar). Na população com intenção de tratar, o tratamento com lopinavir-ritonavir dentro de 12 dias após o início dos sintomas não foi associado a menor tempo para melhora clínica (taxa de risco, 1,25; IC de 95%, 0,77 a 2,05); resultados similares foram encontrados a respeito de tratamentos mais tardios com lopinavir-ritonavir (taxa de risco, 1,30; IC de 95%, 0,84 a 1,99) (Fig. S2A e S2B). Nenhuma diferença significante foi observada quando o tempo para melhora clínica foi avaliado pelo escore NEWS2 no registro na população com intenção de tratar (Fig. S3A e S3B). Além do mais, quando o tempo para piora clínica (definida como o aumento de uma categoria na escala de sete categorias) foi comparado entre os dois grupos, nenhuma diferença foi observada (taxa de risco para piora clínica, 1,01; IC de 95%, 0,76 a 1,34) (Fig. S4).

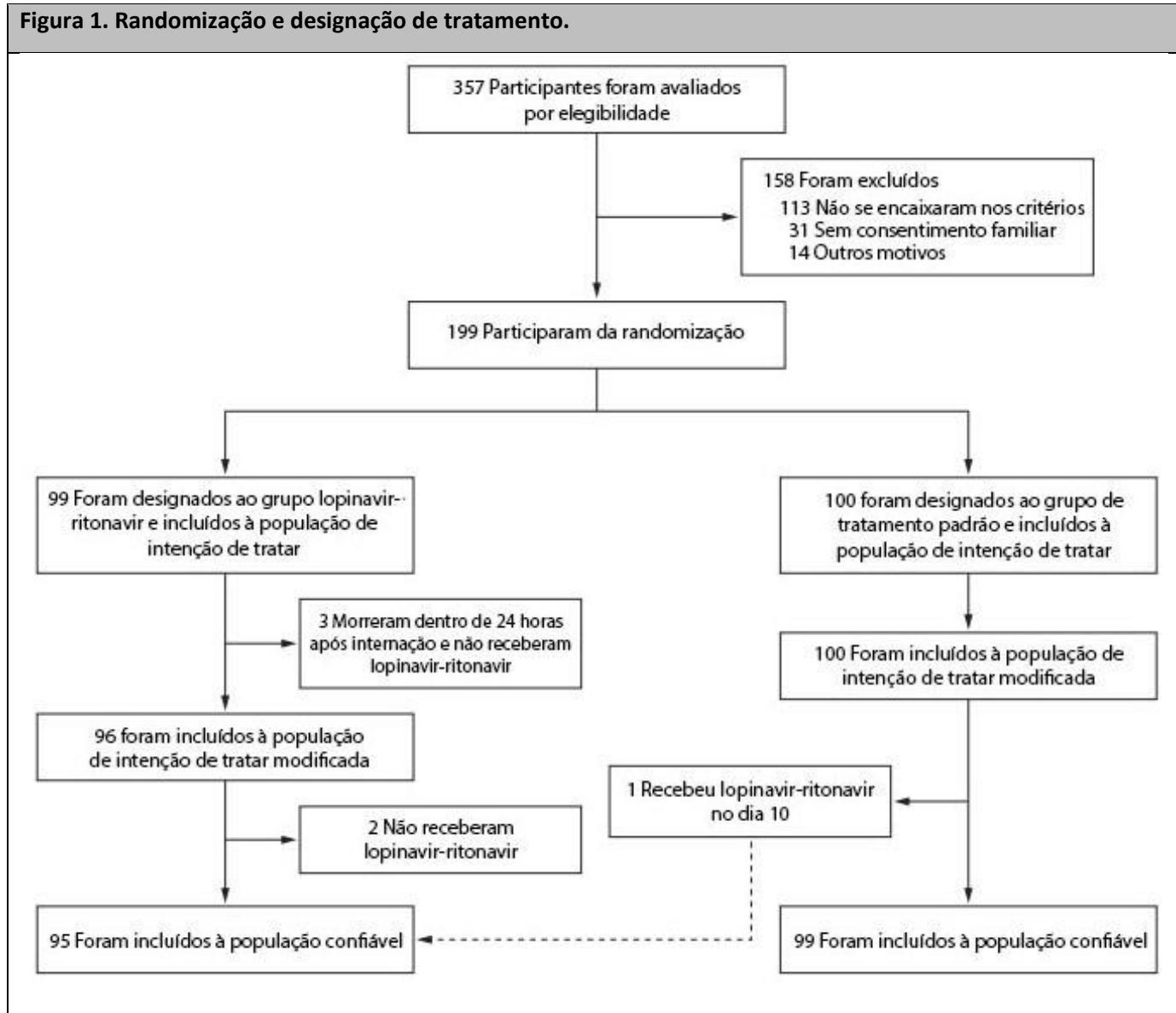
Resultados secundários

A mortalidade no dia 28 foi numericamente menor no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões tanto para a população com intenção de tratar (19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8 pontos percentuais; IC de 95%, -17,3 a 5,7) quanto para a população com intenção de tratar modificada (16,7% vs. 25,0%; diferença, -8,3 pontos percentuais; IC de 95%, -19,6 a 3,0) (Tabela 3). Pacientes no grupo de lopinavir-ritonavir tiveram uma permanência menor na unidade de terapia intensiva (UTI) do que os pacientes no grupo de tratamentos padrões (média, 6 dias vs. 11 dias; diferença, -5 dias; IC de 95%, -9 a 0), e a duração da randomização até a alta do hospital foi numericamente menor (média, 12 dias vs. 14 dias; diferença, 1 dia; IC de 95%, 0 a 3). Além disso, a porcentagem de pacientes

com melhora clínica no dia 14 foi maior no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões (45,5% vs. 30,0%; diferença, 15,5 pontos percentuais; IC de 95%, 2,2 a 28,8) (Fig. S5). Não houve

diferenças significantes para outros resultados tais como duração da oxigenoterapia, duração da hospitalização, e tempo entre a randomização e a morte.

Figura 1. Randomização e designação de tratamento.



Virologia

Um total de 69 pacientes (35%) que tiveram um diagnóstico de amostra de trato respiratório positivo para RT-PCR tiveram resultado negativo para RT-PCR na zaragotoa de garganta obtida depois do consentimento. As cargas de RNA viral basais médias (+ou-SD) nas zaragatoas de garganta obtidas após consentimento foram levemente superiores no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões na

randomização ($4,4+ou-2,0 \log_{10}$ copias por mililitro vs. $3,7+ou-2,1$) (Tabela 2). As cargas de RNA viral ao longo do tempo não diferiram entre os receptores de lopinavir-ritonavir e os receptores de tratamentos padrões (Fig. 3), incluindo análise de acordo com a duração da doença (Fig. S6). A porcentagem de pacientes com RNA viral detectável para SARS-CoV-2 foi similar para os grupos de lopinavir-ritonavir e de tratamentos padrões em qualquer dia de amostragem

(dia 5, 34,5% vs. 32,9%; dia 10, 50,0% vs. 48,6%; dia 14, 55,2% vs. 57,1%; dia 21, 58,6% vs. 58,6%; e dia 28, 60,3% vs. 58,6%) (Tabela S2).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes nos dados de referência.*

Característica	Total (N=199)	Lopinavir- Ritonavir (N=99)	Tratamento padrão (N=100)
Idade, mediana (IIQ) – anos	58 (49–68)	58 (50–68)	58 (48–68)
Sexo masculino – n.º (%)	120 (60,3)	61 (61,6)	59 (59)
Condições coexistentes			
Diabetes	23 (11,6)	10 (10,1)	13 (13)
Doença cerebrovascular	13 (6,5)	5 (5,1)	8 (8)
Câncer	6 (3,0)	5 (5,1)	1 (1)
Temperatura corporal, mediana (IIQ) - °C	36,5 (36,4–36,8)	36,5 (36,4–37)	36,5 (36,5–36,8)
Febre – n.º (%)	182 (91,5)	89 (89,9)	93 (93)
Frequência respiratória >24/min – n.º (%)	37 (18,8)	21 (21,6)	16 (16)
Pressão arterial sistólica <90 mmHg – n.º (%)	2 (1,0)	2 (2)	0
Contagem de leucócitos ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	7 (5,1–9,4)	7,3 (5,3–9,6)	6,9 (4,9–9,1)
$4\text{--}10 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	137 (70,3)	64 (67,4)	73 (73)
$<4 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	20 (10,3)	12 (12,6)	8 (8)
$>10 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	38 (19,5)	19 (20)	19 (19)
Contagem de linfócitos ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	0,9 (0,6–1,2)	0,8 (0,6–1,4)	0,9 (0,5–1,2)
$\geq 1,0 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	73 (37,4)	37 (38,9)	36 (36)
$<1,0 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	122 (62,6)	58 (61,1)	64 (64)
Contagem de plaquetas ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	207 (158–284)	201 (155–287)	210 (163–269)
$\geq 100 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	186 (95,4)	91 (95,8)	95 (95)
$<100 \times 10^9/\text{litro}$ – n.º (%)	9 (4,6)	4 (4,2)	5 (5)
Creatinina sérica ($\mu\text{mol/litro}$) – mediana (IIQ)	69,5 (57,2–82,5)	70,7 (56,4–82,7)	67,4 (58,4–82,5)
$\leq 133 \mu\text{mol/litro}$ – n.º (%)	189 (96,9)	93 (96,9)	96 (97)
$>133 \mu\text{mol/litro}$ – n.º (%)	6 (3,1)	3 (3,1)	3 (3)
Aspartato aminotransferase (U/litro) – mediana (IIQ)	34 (26–45)	33 (25–42)	34 (27–45)
$\leq 40 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	155 (79,5)	78 (81,3)	77 (77,8)
$>40 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	40 (20,5)	18 (18,8)	22 (22,2)
Alanina aminotransferase (U/litro) – mediana (IIQ)	33 (22–55)	33 (22–53,5)	34 (22–59)
$\leq 50 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	115 (59)	61 (63,5)	54 (54,5)
$>50 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	80 (41)	35 (36,5)	45 (45,5)
Lactato desidrogenase (U/litro) – mediana (IIQ)	325 (245–433)	322 (243–409)	327 (245–470)
$\leq 245 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	50 (25,8)	24 (25,3)	26 (26,3)
$<245 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	144 (74,2)	71 (74,7)	73 (73,7)
Creatina quinase (U/litro) – mediana (IIQ)	69 (44–155)	57 (42–126)	72 (45–110)
$\leq 185 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	168 (86,6)	81 (85,3)	87 (87,9)
$>185 \text{ U/litro}$ – n.º (%)	26 (13,4)	14 (14,7)	12 (12,1)

*Os valores mostrados são baseados nos dados disponíveis. Os valores laboratoriais da contagem de leucócitos, contagem de linfócitos, contagem de plaquetas, lactato desidrogenase e creatina quinase foram fornecidos por 95 pacientes do grupo lopinavir-ritonavir; e os valores de creatinina sérica, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase foram fornecidos por 96 pacientes desse grupo. Os valores laboratoriais de creatinina sérica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, lactato desidrogenase e creatina quinase foram fornecidos por 99 pacientes do grupo de tratamento padrão. Para converter os valores de creatinina para miligramas por decilitro (mg/dL), divise-se por 88,4. IIQ denota intervalo interquartil.

Tabela 2. Status dos pacientes e tratamentos recebidos durante ou após registro. *

Característica	Total (N=199)
Contagem do NEWS2 no dia 1 – mediana (IIQ)	5 (4–6)
Escala em 7 categorias no dia 1	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio – n.º (%)	28 (14,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio – n.º (%)	139 (69,8)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou ventilação mecânica não invasiva – n.º (%)	31 (15,6)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambas – n.º (%)	1 (0,5)
Dias desde o início da doença até a randomização – mediana (IIQ)	13 (11–16)
Prematura (\leq 12 dias desde o início dos sintomas) – n.º (%)	90 (45,2)
Tardia ($>$ 12 dias desde o início dos sintomas) – n.º (%)	109 (54,8)
Carga viral média – \log_{10} cópias/mL no dia 1	4,0 \pm 2,1
Com uso de interferon durante o registro – n.º (%)	22 (11,1)
Tratamentos durante o período de estudo – n.º (%)	
Vasopressores	44 (22,1)
Terapia de substituição renal	9 (4,5)
Ventilação mecânica não invasiva	29 (14,6)
Ventilação mecânica invasiva	32 (16,1)
ECMO	4 (2)
Antibióticos	189 (95)
Glicocorticoides	67 (33,7)
Dias desde o início da doença até o tratamento com glicocorticoides – mediana (IIQ)	13 (11–17)
Dias de tratamento com glicocorticoides – mediana (IIQ)	6 (3–11)

Tabela 2 (continuação)

Lopinavir-Ritonavir (N=99)	Tratamento Padrão (N=100)
5 (4–6)	5 (4–7)
11 (11,1)	17 (17)
72 (72,7)	67 (67)
15 (15,2)	16 (16)
1 (1)	0
13 (11–7)	13 (10–16)
42 (42,4)	48 (48)
57 (57,6)	52 (52)
4,4 \pm 2	3,7 \pm 2,1
9 (9,1)	13 (13)
17 (17,2)	27 (27)
3 (3)	6 (6)
10 (10,1)	19 (19)
14 (14,1)	18 (18)
2 (2)	2 (2)
94 (94,9)	95 (95)
32 (32,3)	35 (35)
13 (12–19)	13 (9–17)
7 (3–11)	6 (2–12)

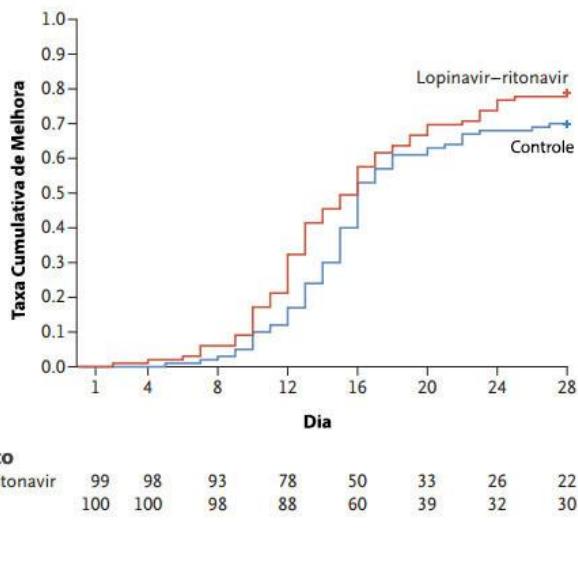
* Valores mais-ou-menos são médias \pm SD. ECMO denota oxigenação por membrana extracorpórea; HFNC, cânula nasal de alto fluxo para tratamento com oxigênio, e NEWS2, Escore 2 de Alerta Precoce Nacional.

Segurança

Um total de 46 pacientes (48,4%) no grupo de lopinavir-ritonavir e 49 (49,5%) no grupo de tratamentos padrões relataram eventos adversos entre a randomização e o dia 28 (Tabela 4). Eventos adversos gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia, foram mais comuns no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões (Tabela 4). As porcentagens de pacientes com anormalidades laboratoriais foram similares nos dois grupos (Tabela 4). Eventos adversos graves ocorreram em 51 pacientes: 19 eventos no grupo de lopinavir-ritonavir e 32 eventos no grupo de tratamentos padrões (Tabela 4). Houve 4 eventos adversos gastrointestinais graves no grupo de liponavir-

ritonavir e nenhum no grupo de tratamentos padrões; os 4 eventos foram julgados pelos investigadores como relacionados

Figura 2. Tempo para melhora clínica na população com intenção de tratar.



com a medicação do estudo. Insuficiência respiratória, lesão renal aguda, e infecção secundária foram mais comuns em pacientes recebendo tratamentos padrões. Todas as mortes durante o período de observação foram julgadas pelos investigadores locais como não relacionadas com a intervenção.

5. Discussão

Este estudo randomizado descobriu que o tratamento com lopinavir-ritonavir, quando adicionado ao tratamento de suporte padrão, não foi associado a melhora clínica ou redução da mortalidade de pacientes graves com Covid-19, diferente daquele associado ao tratamento padrão sozinho. No entanto, na análise de intenção de tratar modificada, que excluiu três pacientes com morte precoce, a diferença no tempo médio para a melhora clínica entre os grupos (mediana, 15 dias vs. 16 dias) foi significativa, ainda que modesta. É importante notar que a mortalidade geral neste estudo (22,1%) foi substancialmente maior do que a mortalidade de 11% a 14,5% relatada em estudos descritivos iniciais de pacientes hospitalizados com

Covid-19, o que indica que registramos uma população gravemente doente.

Nossa população de pacientes era heterogênea em relação à duração e gravidade da doença no momento da inscrição. Em um subgrupo de teste post hoc, observou-se que a diferença na mortalidade entre o grupo lopinavir-ritonavir e o grupo de atendimento padrão era numericamente maior entre os pacientes tratados dentro de 12 dias após o início dos sintomas do que entre aqueles tratados posteriormente. Questionar se o tratamento com lopinavir-ritonavir para Covid-19 poderia ter benefício clínico se aplicado mais cedo na evolução do quadro é importante e requer estudos mais aprofundados. A descoberta é consistente com estudos que mostram que pacientes com pneumonia viral por SARS-CoV-2 têm progressão na segunda semana da doença e com os efeitos do tempo de tratamento observados em estudos antivirais anteriores em SARS e influenza grave. Além disso, descobrimos que o número de receptores de lopinavir-ritonavir que tiveram complicações graves (lesão renal aguda e infecções secundárias) ou que necessitaram de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva para insuficiência respiratória foi menor do que naqueles que não receberam o tratamento. Essas observações geram hipóteses e requerem estudos adicionais para determinar se o tratamento com lopinavir-ritonavir, administrado em determinado estágio da doença, poderia reduzir algumas complicações no Covid-19.

Descobrimos que a adição de lopinavir-ritonavir ao tratamento não reduziu a carga viral de RNA ou a duração da detecção do RNA viral em comparação ao tratamento de suporte padrão sozinho. No caso de SARS-CoV-2, o RNA viral ainda era detectado em 40,7% dos pacientes do grupo lopinavir-ritonavir ao final do estudo (dia 28). Um relatório recente mostrou que a duração média do decaimento viral para Covid-19 foi de 20 dias em pacientes com doença grave, podendo durar até 37 dias. Nem esse estudo, nem o atual, encontraram evidências de que o lopinavir-ritonavir exerceu efeito antiviral significativo. As razões para a aparente falta de efeito antiviral são incertas, mas os métodos de amostragem usados no estudo atual eram,

provavelmente, subótimos. As amostras foram coletadas apenas de forma intermitente (nos dias 1, 5, 10, 14, 21 e 28), e amostragens mais frequentes nos primeiros cinco dias poderiam ter fornecido uma caracterização mais detalhada da cinética da carga viral nos dois grupos nesse período crítico.

Além disso, estudos anteriores mostraram que amostras de swab da garganta apresentam menores cargas virais do que as amostras nasofaríngeas e, mais importante,

não foi possível realizar amostras das secreções do trato respiratório inferior. Importante notar que, dependendo do tipo de célula utilizada, as concentrações efetivas de 50% (EC_{50}) de lopinavir *in vitro* para SARS-CoV variaram de 4,0 a 10,7 µg por mililitro, embora outros estudos tenham relatado que o lopinavir estava inativo ou que concentrações mais altas (25 µg por mililitro) foram necessários para inibição.

Tabela 3. Desfechos na População com Intenção de Tratar. *

Característica	Total (N=199)	Lopinavir-Ritonavir (N=99)
Tempo para melhora clínica – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (15 a 17)	16 (13 a 17)
Mortalidade até o dia 28 – n.º (%)	44 (22,1)	19 (19,2) §
Prematura (≤12 dias após início dos sintomas)	21 (23,3)	8 (19)
Tardia (>12 dias após início dos sintomas)	23 (21,1)	11 (19,3)
Melhora clínica – n.º (%)		
Dia 7	8 (4)	6 (6,1)
Dia 14	75 (37,7)	45 (45,5)
Dia 28	148 (74,4)	78 (78,8)
Tempo de internação em UTI – mediana, n.º de dias (IIQ)	10 (5 a 14)	6 (2 a 11)
Sobreviventes	10 (8 a 17)	9 (5 a 44)
Não sobreviventes	10 (4 a 14)	6 (2 a 11)
Duração da respiração mecânica invasiva – mediana, n.º de dias (IIQ)	5 (3 a 9)	4 (3 a 7)
Suporte de oxigênio – dias (IIQ)	13 (8 a 16)	12 (9 a 16)
Internação hospitalar – mediana, n.º de dias (IIQ)	15 (12 a 17)	14 (12 a 17)
Tempo desde a randomização até a alta – mediana, n.º de dias (IIQ)	13 (10 a 16)	12 (10 a 16)
Tempo desde a randomização até a morte – mediana, n.º de dias (IIQ)	10 (6 a 15)	9 (6 a 13)
Escore na escala em 7 categorias no dia 7 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	4 (2)	4 (4)
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	29 (14,6)	12 (12,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	109 (54,8)	58 (58,6)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	35 (17,6)	14 (14,1)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	10 (5)	6 (6,1)
7: Morto	12 (6)	5 (5,1)
Escore na escala em 7 categorias no dia 14 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	71 (35,7)	43 (43,4)
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	32 (16,1)	8 (8,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	45 (22,6)	25 (25,3)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	11 (5,5)	5 (5,1)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	8 (4)	3 (3,0)
7: Morto	32 (16,1)	15 (15,2)

Tabela 3 (continuação)

Característica	Tratamento Padrão (N=100)	Diferença †
Tempo para melhora clínica – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (15 a 18)	1,31 (0,95 a 1,8) ‡
Mortalidade até o dia 28 – n.º (%)	25 (25)	-5,8 (-17,3 a 5,7)
Prematura (≤ 12 dias após início dos sintomas)	13 (27,1)	-8 (-25,3 a 9,3)
Tardia (> 12 dias após início dos sintomas)	12 (23,1)	-3,8 (-19,1 a 11,6)
Melhora clínica – n.º (%)		
Dia 7	2 (2)	4,1 (-1,4 a 9,5)
Dia 14	30 (30)	15,5 (2,2 a 28,8)
Dia 28	70 (70)	8,8 (-3,3 a 20,9)
Tempo de internação em UTI – mediana, n.º de dias (IIQ)	11 (7 a 17)	-5 (-9 a 0)
Sobreviventes	11 (9 a 14)	-1 (-16 a 38)
Não sobreviventes	12 (7 a 17)	-6 (-11 a 0)
Duração da respiração mecânica invasiva – mediana, n.º de dias (IIQ)	5 (3 a 9)	-1 (-4 a 2)
Suporte de oxigênio – dias (IIQ)	13 (6 a 16)	0 (-2 a 2)
Internação hospitalar – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (13 a 18)	1 (0 a 2)
Tempo desde a randomização até a alta – mediana, n.º de dias (IIQ)	14 (11 a 16)	1 (0 a 3)
Tempo desde a randomização até a morte – mediana, n.º de dias (IIQ)	12 (6 a 15)	-3 (-6 a 2)
Escore na escala em 7 categorias no dia 7 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	0	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	17 (17)	
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	51 (51)	
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	21 (21)	
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	4 (4)	
7: Morto	7 (7)	
Escore na escala em 7 categorias no dia 14 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	28 (28)	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	24 (24)	
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	20 (20)	
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	6 (6)	
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	5 (5)	
7: Morto	17 (17)	

* A Melhora Clínica foi definida como o declínio de 2 categorias na escala de 7 categorias modificada de status clínico ou alta hospitalar. UTI denota Unidade de Terapia Intensiva.

† As diferenças foram expressas como as diferenças entre as taxas ou entre as medianas (estimador de Hodges–Lehmann) e intervalos de 95% de confiança.

‡ A taxa de risco para melhora clínica foi estimada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

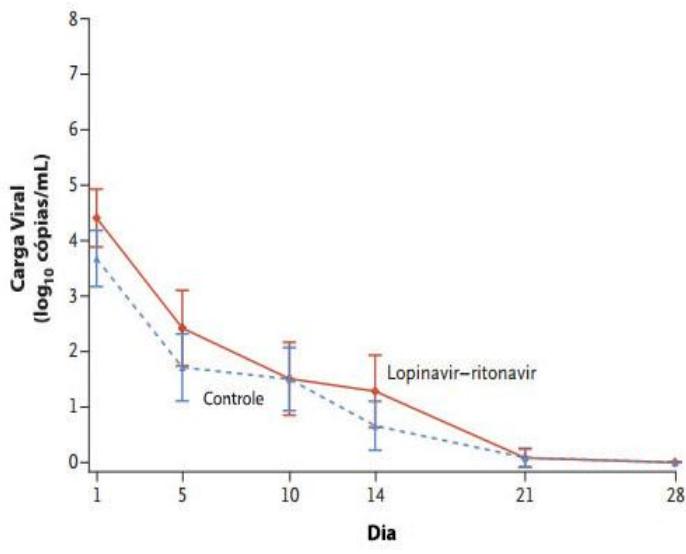
§ Este total inclui 3 pacientes que morreram dentro de 24 horas após a randomização e nãoreveberam lopinavir-ritonavir.

Para MERS-CoV, os valores de EC₅₀ variaram de 5 a aproximadamente 7 µg por mililitro. Tanto as concentrações séricas de pico médio (9,6 µg por mililitro) quanto as mínimas (5,5 µg por mililitro) de lopinavir em adultos se aproximam dessas concentrações. Ainda se questiona se o valor de EC₅₀ é

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

um limiar adequado e se as concentrações não acopladas de lopinavir no plasma humano são suficientes para a inibição da SARS-CoV-2.

Figura 3. Mudança média da linha de base na Carga Viral RNA de SARS-CoV-2 por qPCR em swab de garganta.



As barras I indicam intervalos de 95% de confiança. Resultados inferiores ao limite mínimo de quantificação de reação em cadeia da polimerase (do inglês, PCR) e superiores ao limite qualitativo de detecção são imputados com 1 log cópias/mL; resultados para pacientes com indicação negativa para RNA viral são imputados com 0 log cópias/mL. Dentre os 199 pacientes, 130 (59 do grupo lopinavir-ritonavir e 71 do grupo de tratamento padrão) obtiveram dados virológicos que foram usados para calcular a carga viral, enquanto que o resto dos pacientes não obtiveram RNA viral detectável no swab de garganta ao longo do tempo.

Cerca de 14% dos receptores de lopinavir-ritonavir não conseguiram concluir o curso completo de administração de 14 dias. Isso ocorreu, principalmente, devido a eventos gastrointestinais adversos, incluindo anorexia, náuseas, desconforto abdominal ou diarreia, além de dois eventos adversos graves, ambos de gastrite aguda. Dois receptores apresentaram erupções cutâneas autolimitadas. Tais efeitos colaterais, incluindo os riscos de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas mais graves e prolongamento do intervalo QT, e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido à inibição do CYP3A, estão bem documentados

com essa combinação de medicamentos. O perfil dos efeitos colaterais observados no estudo atual desperta preocupação acerca dos regimes de doses mais altas e prolongadas de lopinavir-ritonavir afim de melhorar os resultados.

Nosso julgamento tem várias limitações. Em particular, o estudo não foi cego, logo, é possível que o conhecimento da designação do tratamento possa ter influenciado na tomada de decisão clínica, podendo ter afetado as medidas de escala ordinal que utilizamos. Nós continuaremos a acompanhar esses pacientes para avaliar seu prognóstico a longo prazo. As características dos pacientes no início do estudo foram, geralmente, balanceadas, porém as cargas virais presentes na garganta de pacientes do grupo lopinavir-ritonavir foram um pouco maiores, aumentando a possibilidade de que esse grupo teria mais replicação viral. Embora não tenhamos observado diferenças na frequência de uso de intervenções farmacológicas concomitantes entre os grupos, como uso de glicocorticoides, isso pode ter sido outro fator de confundimento. Além disso, aproximadamente 45% e 40% dos pacientes do grupo lopinavir-ritonavir tiveram detecção positiva de RNA em swabs de garganta nos dias 14 e 28, respectivamente, porém, não sabemos se ainda havia vírus infeccioso, pois não tentamos isolamento viral ou avaliar a possível emergência de variantes de SARS-CoV-2 com suscetibilidade reduzida ao lopinavir. Finalmente, não temos dados sobre os níveis de exposição ao lopinavir nesses pacientes graves e, muitas vezes, críticos.

Concluindo, descobrimos que o tratamento com lopinavir-ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica, reduziu a mortalidade ou diminuiu a detectabilidade do RNA viral da garganta em pacientes com Covid-19 grave. Esses dados iniciais devem informar estudos futuros para avaliar esse e outros medicamentos no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Se a combinação de lopinavir-ritonavir com outros antivirais, como foi feito com SARS e está sendo estudada com MERS-CoV, poderá aumentar os efeitos antivirais, melhorando os resultados clínicos, ainda não foi determinado.

Tabela 4. Sumário de Eventos Adversos na População Confiável. *

Evento	Lopinavir-Ritonavir (N=95)	Tratamento Padrão (N=99)		
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
	Número (percentual)			
Evento adverso qualquer	46 (48,4)	20 (21,1)	49 (49,5)	11 (11,1)
Linfopenia	16 (16,8)	12 (12,6)	12 (12,1)	5 (5,1)
Náusea	9 (9,5)	1 (1,1)	0	0
Trombocitopenia	6 (6,3)	1 (1,1)	10 (10,1)	2 (2,0)
Leucopenia	7 (7,4)	1 (1,1)	13 (13,1)	0
Vômito	6 (6,3)	0	0	0
Aumento de aspartato aminotransferase	2 (2,1)	2 (2,1)	5 (5,1)	4 (4,0)
Desconforto abdominal	4 (4,2)	0	2 (2,1)	0
Diarreia	4 (4,2)	0	0	0
Dor de estômago	4 (4,2)	1 (1,1)	1 (1,0)	0
Neutropenia	4 (4,2)	1 (1,1)	8 (7,6)	0
Aumento de Bilirrubina Total	3 (3,2)	3 (3,2)	3 (3,0)	2 (2,0)
Aumento de creatinina	2 (2,1)	2 (2,1)	7 (7,1)	6 (6,1)
Anemia	2 (2,1)	2 (2,1)	5 (5,0)	4 (4,0)
Rash	2 (2,1)	0	0	0
Hipoalbuminemia	1 (1,1)	1 (1,1)	4 (4,0)	1 (1,0)
Aumento de alanina aminotransferase	1 (1,1)	1 (1,1)	4 (4,0)	1 (1,0)
Aumento de creatina quinase	0	0	1 (1,0)	0
Queda de apetite	2 (2,1)	0	0	0
Intervalo QT longo	1 (1,1)	0	0	0
Distúrbios de sono	1 (1,1)	0	0	0
Rubor facial	1 (1,1)	0	0	0
Evento adverso grave	19 (20)	17 (17,9)	32 (32,3)	31 (31,3)
Falha respiratória ou ARDS	12 (12,6)	12 (12,6)	27 (27,3)	27 (27,3)
Insuficiência renal aguda	3 (3,2)	2 (2,1)	6 (6,1)	5 (5,1)
Infecção secundária	1 (1,1)	1 (1,1)	6 (6,1)	6 (6,1)
Choque	2 (2,1)	2 (2,1)	2 (2,0)	2 (2,0)
Anemia severa	3 (3,2)	3 (3,2)	0	0
Gastrite aguda	2 (2,1)	0	0	0
Hemorragia digestiva baixa	2 (2,1)	1 (1,1)	0	0
Pneumotórax	0	0	2 (2,0)	2 (2,0)
Perda de consciência	1 (1,1)	0	0	0
Coagulação intravascular disseminada	1 (1,1)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Sepse	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Insuficiência cardíaca aguda	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)

* Eventos adversos que ocorreram em mais de 1 paciente após a randomização até o dia 28 são mostrados. Alguns pacientes sofreram mais de um efeito adverso. Como não há graus de eventos adversos para os níveis séricos de hipersensibilidade à troponina (biomarcador cardíaco) e de lipídios, as proporções de pacientes com valores inferiores à linha de base foram listadas aqui. A proporção de aumentada hipersensibilidade à troponina foi maior no grupo de Tratamento Padrão que no grupo Lopinavir-Ritonavir (14,1% vs. 9,5%). Um total de 55 pacientes (52,4%) no grupo de Tratamento Padrão e 65 (68,4%) no grupo Lopinavir-Ritonavir tiveram níveis de lipídios normais durante o registro, porém anormais após o registro. Todas as mortes foram devido a insuficiência respiratória. ARDS indica Síndrome do desconforto respiratório agudo.

Apoiado por doações dos principais projetos nacionais de ciência e tecnologia para criação e desenvolvimento de novos medicamentos (2020ZX09201001) e 2020ZX09201012); o projeto de emergência da Covid-19 da Academia Chinesa de Ciências Médicas (CAMS) (2020HY320001); e a Bolsa Nacional de Ciências para Ilustres Jovens Acadêmicos (81425001 / H0104). Dr. Jaki é beneficiário de uma bolsa de pesquisa sênior do Instituto Nacional de Pesquisas em Saúde (2015-08-001). Dr. Horby relata ter recebido financiamento do Wellcome Trust, da Fundação Bill e Melinda Gates e do Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis no texto completo deste artigo em NEJM.org.

Uma declaração de compartilhamento de dados fornecida pelos autores está disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org.

Agradecemos a todos os pacientes que participaram deste estudo e a suas famílias. Também agradecemos a Bandar Al Knawy e Yaseen Arabi por compartilharem a documentação do estudo MIRACLE e os relatórios da reunião Novel Coronavirus R&D da OMS. O Laboratório de Pesquisa Clínica da Teddy (Shanghai) serviu como laboratório central e a Roche Diagnostics (Shanghai) forneceu instrumentos e detecção de ensaio para SARS-CoV-2. Dedicamos esse trabalho à memória dos profissionais de saúde que deram suas vidas no atendimento a pacientes com Covid-19.

Referências

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-13.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 February 7 (Epub ahead of print).
4. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl) 2020 February 7 (Epub ahead of print).
5. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59:252-6.
6. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. Invitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol 2004;31:69-75.
7. Wu C-Y, Jan J-T, Ma S-H, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:10012-7.
8. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four smallmolecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4875-84.
9. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. J Infect Dis 2015;212:1904-13.
10. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. Antivir Ther 2016;21:455-9.
11. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. Int J Antimicrob Agents 2014; 44:528-32.
12. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Sci Rep 2016;6:25359.

- 13.** Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013;67:606-16.
- 14.** Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014;95:571-7.
- 15.** Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81.
- 16.** International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) home page (<https://isaric.tghn.org/>).
- 17.** Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis* 2019 December 11 (Epub ahead of print).
- 18.** Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>).
- 19.** National Early Warning Score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. London: Royal College of Physicians, 2017 (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>).
- 20.** Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406.
- 21.** Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395-404.
- 22.** Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55: 1198-204.
- 23.** Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2019;69:52-8.
- 24.** Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
- 25.** Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARSCoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
- 26.** Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:719-25

Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Alessandra Antoniolli, Luis Fernando Rafalski Pereira e Pablo Guarisco Ferreira
Supervisão²: Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.