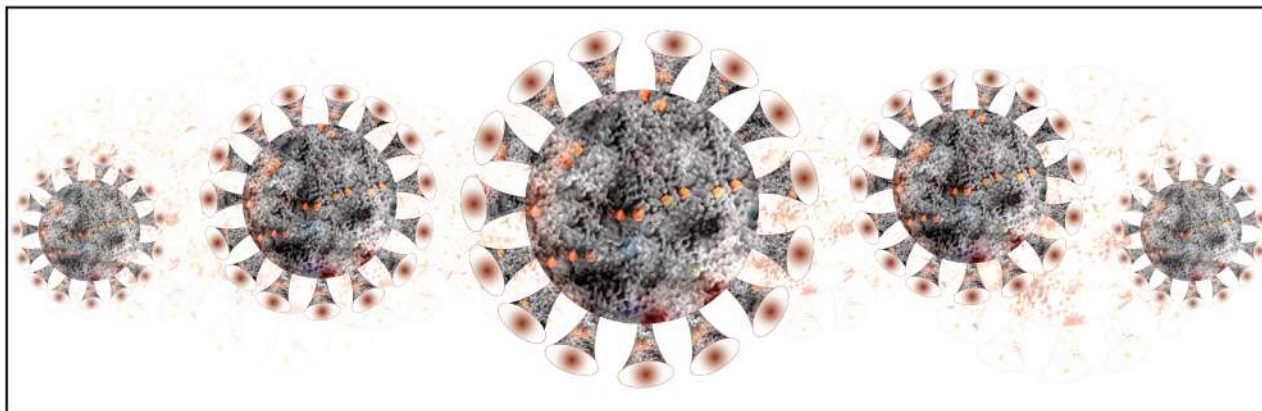


ACTUALIZAÇÃO DA INFORMAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE SARS-CoV-2/COVID-19 (24 DE ABRIL DE 2020)



NOTA INTRODUTÓRIA

O Instituto Nacional de Saúde (INS) pretende através deste sumário científico semanal, partilhar um resumo sobre as últimas informações e conhecimento científico existentes sobre o SARS-CoV-2/COVID-19 ao nível mundial. É importante observar que a pandemia do SARS-CoV-2 está a evoluir de forma rápida. Portanto, actualizações regulares serão feitas para garantir que haja informação sobre os desenvolvimentos mais críticos.

CIÊNCIAS BÁSICAS (VIROLOGIA, IMUNOLOGIA, PATOGÉNESE)

- ✚ Anticorpos monoclonais¹ múltiplos contra SARS-CoV-2 S309, identificados a partir de células B de memória de um paciente que recuperou-se de SARS em 2003, tem potencial de neutralizar pseudovírus SARS-CoV-2 e SARS-CoV assim como SARS-CoV-2 autêntico por via de envolvimento do domínio S de ligação ao receptor. Sugere-se que *cocktails* de anticorpos contendo S309 e S309 podem ser usados para profilaxia em indivíduos com elevado risco de exposição ou como terapia pós-exposição para limitar ou tratar casos graves (estudo não submetido a revisão de pares). <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.023903>.

¹ são anticorpos produzidos por um único clone de um único linfócito B parental, que é clonado e imortalizado, produzindo sempre os mesmos anticorpos, em resposta a um agente patogénico.

- ✚ Um estudo realizado em 48 pacientes com COVID-19 em Wuhan, China, mostrou que ARNemia² foi diagnosticada somente no grupo de pacientes com quadro clínico crítico e parece reflectir a gravidade da doença. O nível da citocina inflamatória interleucina 6 (IL6) em pacientes com doença grave era cerca de 10 vezes maior do que em outros pacientes. Os achados sugerem que ARN do SARS-CoV-2 (ARNemia) detectável no soro estava associado a elevada concentração de IL-6 e mau prognóstico. Clin. Infect. Dis.2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>.

EPIDEMIOLOGIA E VIGILÂNCIA

- ✚ Num estudo realizado em King County, Washington, EUA, para avaliar o espectro de sintomas entre os profissionais de saúde com infecções por SARS-CoV-2 confirmadas, sugere-se que o rastreio da febre, tosse, falta de ar ou dor de garganta pode ter falhado em 17% dos casos do pessoal de saúde sintomático no momento inicial da doença; critérios de expansão para a triagem de sintomas para incluir mialgias e calafrios ainda podem ter perdido 10%. Este estudo também mostrou que os profissionais de saúde trabalharam por vários dias com sintomas, quando evidências actuais indicam que estes podem transmitir o vírus a pacientes vulneráveis e outros profissionais de saúde. Estes resultados sugerem uso permanente de máscara de protecção por todos os profissionais de saúde para impedir a transmissão do vírus por profissionais de saúde com sintomas leves e assintomáticos. JAMA, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6637.
- ✚ Um estudo de base populacional na Islândia, com 9.199 pessoas, mostrou que 43% dos participantes que testaram positivo para SARS-CoV-2 usando testes moleculares, eram assintomáticos. A incidência de infecção por SARS-CoV-2 era menor em crianças com idade inferior a 10 anos e em mulheres do que em adolescentes ou adultos e homens. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.

DIAGNÓSTICO

- ✚ Um estudo que analisou amostras salivares de 25 pacientes com COVID-19 usando RT-PCR, relata que todas as amostras apresentaram resultado positivo para a presença de SARS-CoV-2. Por outro lado, o estudo mostra que houve uma associação inversa entre os valores de LDH³ (lactato desidrogenase) e Ct². Os resultados deste estudo sugerem que a saliva pode ser uma ferramenta confiável para detectar SARS-CoV-2. Journal of Infection. 2020 Apr 13. Na mesma senda, outro estudo avaliou o uso da saliva para o diagnóstico de SARS-CoV-2 numa clínica de

² Prevalência de RNA em células mononucleares do sangue periférico.

³ A LDH é uma enzima que participa do processo de transformação da glicose em energia das células de animais, plantas e até de bactérias. Nos animais está presente em varios órgãos, como globulos vermelhos (LDH-1), globulos brancos (LDH-2), Pulmões (LDH-3). Doenças que rompem essas células/orgãos liberam LDH no sangue e podem ser detectados em exame de sangue, urina, saliva e outros.

pacientes ambulatoriais na Austrália, tendo mostrado que a mesma era viável, aceitável para além do seu carácter não invasivo, para a detecção de SARS-CoV-2. Neste estudo, as amostras de nasofaríngeas apresentaram maior sensibilidade que a saliva. J. Clin. Microbiol. 21 April 2020.

- ✚ A dinâmica da carga viral de SARS-CoV-2 foi avaliada em amostras de fezes, respiratórias, de soro e urina, usando como base o Ct⁴, num estudo que incluiu 96 pacientes internados com COVID-19 (22 com sintomas médios e 74 com sintomas graves) na província de Zhejiang na China. A duração média da presença de material genético do vírus nas fezes (22 dias), foi significativamente maior do que nas amostras respiratórias (18 dias) e nas de soro (16 dias). O estudo sugere a necessidade de fortalecer o manejo de fezes na prevenção e controlo da pandemia do COVID-19. BMJ. 2020 Apr 21;369:m1443.
- ✚ Um estudo que identificou um total de 28 casos de transmissão local de SARS-CoV-2 em três *clusters* (grupos), usando testes moleculares e serológicos em Singapura-Malásia, reforça o papel de testes serológicos na identificação de casos ou pessoas convalescentes (Pessoas que, após uma doença, se encontram num processo gradual de recuperação) ou com doença ligeira que podem escapar aos métodos de vigilância implementados. Lancet Infect Dis April 21, 2020.

VACINAS

- ✚ As farmacêuticas Pfizer (EUA) e BioNTech (Alemanha) juntaram-se para co-desenvolver uma potencial candidata a vacina de COVID-19. Espera-se que esta vacina seja avaliada em fase clínica até ao fim de Abril de 2020. A vacina chama-se BNT 162 e é uma vacina de mRNA⁵ para prevenir a COVID-19. www.businesswire.com/news/home/20200316005943/en/.
- ✚ Iniciou no dia 03 de Abril de 2020 nos EUA, o terceiro ensaio clínico de vacina patrocinado pela Inovio Pharmaceuticals e pela Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). O estudo prevê incluir 40 participantes em dois locais de estudo, Filadélfia e Cidade do Kansas, e testa uma vacina de ADN seguida de electroporação. Os estudos pré clínicos em animais mostraram resultados promissores. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410?term=inovio&cond=covid-19&draw=2&rank=1>.

⁴ Ct é o número de ciclos (na reacção em cadeia da polimerase-PCR) que toma para que o sinal da fluorescência se torne detectável (amplificação do material genético). Os valores do Ct estão expressados como números de ciclos, isto é se toma 15 ciclos para que o sinal se torne detectado, a seguir o valor do Ct é 15

⁵ mRNA- O ARN mensageiro é uma molécula de ARN de fita simples que corresponde à sequência genética de um gene e é lida pelo ribossoma no processo de produção de uma proteína.

- ✚ No dia 14 de Abril de 2020, a China aprovou o uso de 2 vacinas de SARS-CoV-2 inativado em ensaios clínicos. A China neste momento é o país com maior número de ensaios clínicos de candidatas a vacinas profiláticas contra a COVID-19. http://www.xinhuanet.com/english/2020-04/14/c_138974915.htm. Por outro lado, A SinoVac Biotech, Ltd, farmacêutica baseada na China anunciou no dia 17 de Abril de 2020, o início de um ensaio clínico de fase 1 de uma candidata a vacina que vai incluir 144 adultos entre os 18 e 59 anos. O ensaio está a ser conduzido na província de Jiangsu, China e avalia uma vacina de SARS-Cov-2 inativado em diferentes doses e inclui o uso de placebo. www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=897.
- ✚ Anticorpos para o domínio RDB do SARS-CoV (SARS-CoV-1), um coronavírus muito próximo do SARS-CoV-2 que emergiu em 2002-2003, mostraram uma potencial neutralização da proteína S de entrada do SARS-CoV-1, e a presença de anticorpos anti-RDB correlacionados com a neutralização. Estes dados sugerem que uma vacina usando como base o RBD poderia ser segura e efectiva. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.036418v1>.
- ✚ Um estudo avaliou evidência publicada sobre se o SARS-CoV RBD219-N1 poderá ser proposto como uma vacina heteróloga contra a COVID-19. Os resultados sugerem que o soro convalescente de pacientes com SARS-CoV pode neutralizar o SARS-CoV-2. Estudos sugerem que a neutralização do vírus não depende da interferência com o RMB e suportam a possibilidade de desenvolvimento uma vacina heteróloga de SARS-CoV RBD contra a COVID-19. www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1740560.

CUIDADOS E TRATAMENTO

- ✚ Resultados preliminares dos ensaios clínicos de Fase 3 do remédio antiviral *Remdesivir* da empresa biofarmacêutica Gilead Sciences, realizada pela Universidade de Chicago em 125 pacientes com COVID-19, 113 dos quais com doença grave, sugerem uma resposta positiva dos pacientes tratados. Nestes ensaios, a maioria dos pacientes tratados recebeu alta em menos de uma semana e, duas mortes foram relatadas. <https://www.statnews.com/2020/04/16/early-peek-at-data-on-gilead-coronavirus-drug-suggests-patients-are-responding-to-treatment/>.
- ✚ Os resultados de um estudo (estudo não submetido a revisão de pares) com dois grupos de seis macacos rhesus infectados com SARS-CoV-2 e tratados com Remdesivir endovenoso, uma vez ao dia, mostram que o tratamento com Remdesivir iniciado precocemente confere benefício clínico significativo na redução dos danos no tecido pulmonar em macacos rhesus. Esses dados mostram que o início precoce do tratamento com Remdesivir em pacientes com COVID-19 pode evitar

significativamente a progressão para pneumonia grave. doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>.

- ✚ Uma revisão sistemática de um total de 45 artigos avaliou o papel da cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2. Embora os resultados pré-clínicos sejam promissores, até o momento, há escassez de evidências científicas que confirmam a eficácia da CQ ou HCQ na prevenção da infecção por SARS-CoV-2, pois não está disponível nenhum estudo clínico original randomizado sobre o papel profilático da cloroquina ou hidroxicloroquina contra a infecção por SARS-CoV-2. Int. J. Rheum. Dis. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13842>.
- ✚ Um ensaio clínico de fase IIb, paralelo, duplo-cego e randomizado (estudo não submetido a revisão de pares), realizado em 81 pacientes COVID-19 hospitalizados em Manaus, Brasil, avaliou a segurança e eficácia de duas doses diferentes de cloroquina, 600mg duas vezes ao dia por 10 dias (total de 12g) vs 450mg duas vezes ao dia por 5 dias (total de 2.7g) combinado com azitromicina como terapia adjuvante. O resultados preliminares sugerem não existir evidências de benefícios significativos no uso deste tratamento. Por questões de segurança, no grupo de pacientes que receberam altas doses de cloroquina, o estudo foi interrompido. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.
- ✚ A entidade reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos de América (US FDA) emitiu uma nova autorização de emergência (EUA) para o uso do Dispositivo de purificação extracorpórea (EBP), Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter, da companhia medica “*ExThera Medical Corporation*” para tratar pacientes com 18 ou mais anos de idade com diagnóstico confirmado para o COVID-19, admitidos nas UTIs com quadro de insuficiência respiratória. Este tratamento tem como objectivo reduzir patógenos e mediadores inflamatórios que possam provir da corrente sanguínea. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ventilators>.

ENTENDA MAIS SOBRE OS VENTILADORES: SUPORTE VENTILÁRIO EM PACIENTES COM COVID-19

COVID-19 (“CO” de *corona*, “VI” de *vírus*, “D” de *doença* e “19” de *2019*) é a doença respiratória aguda causada pelo novo coronavírus chamado **SARS-CoV-2**. (N Engl J Med 2020; 382:727-33). O SARS-CoV-2 é responsável por doença grave a crítica em até 19% dos pacientes infectados, podendo evoluir com a necessidade de admissão em unidades de cuidados intensivos (UCI) em até cerca 5% dos pacientes. Casos críticos de COVID-19 podem complicar-se com Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), Sepsis e Choque Séptico, falência multiorgânica, incluindo lesão renal e cardíaca aguda. Pacientes com SDRA necessitam de um ventilador. (JAMA. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648).

O que é o ventilador?

É um aparelho que faz chegar oxigénio ao corpo quando os pulmões são incapazes de o fazer, através de uma máscara facial (**ventilação não invasiva**) ou através de um tubo (**ventilação invasiva**) na traqueia em casos mais graves. Pacientes podem continuar com hipoxemia (níveis anormalmente baixos de oxigénio no sangue) quando o oxigénio é fornecido com máscara facial necessitando de ventilação mecânica.

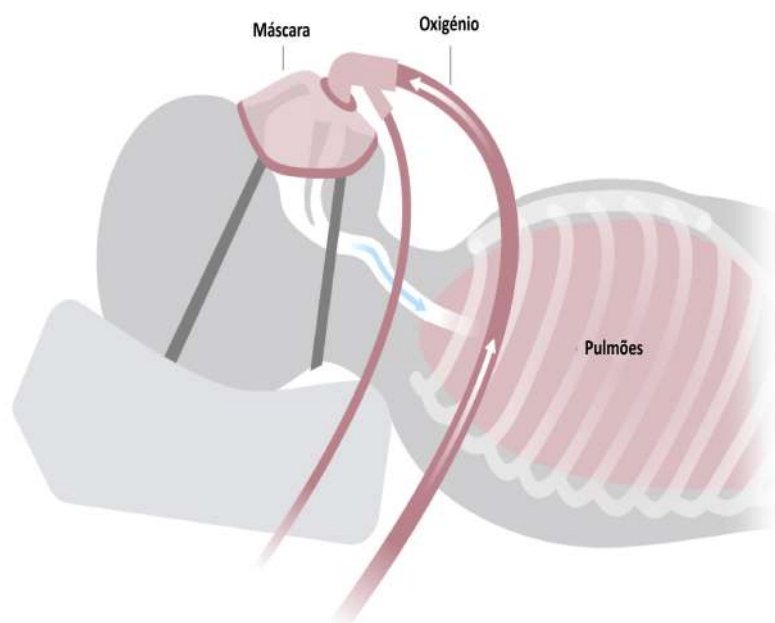


Fig 1: Ventilação não invasiva

Fonte da imagem: Adaptado de How ventilators work and why COVID-19 patients need them to survive coronavirus Karl Gelles, and George Petras, USA TODAY.

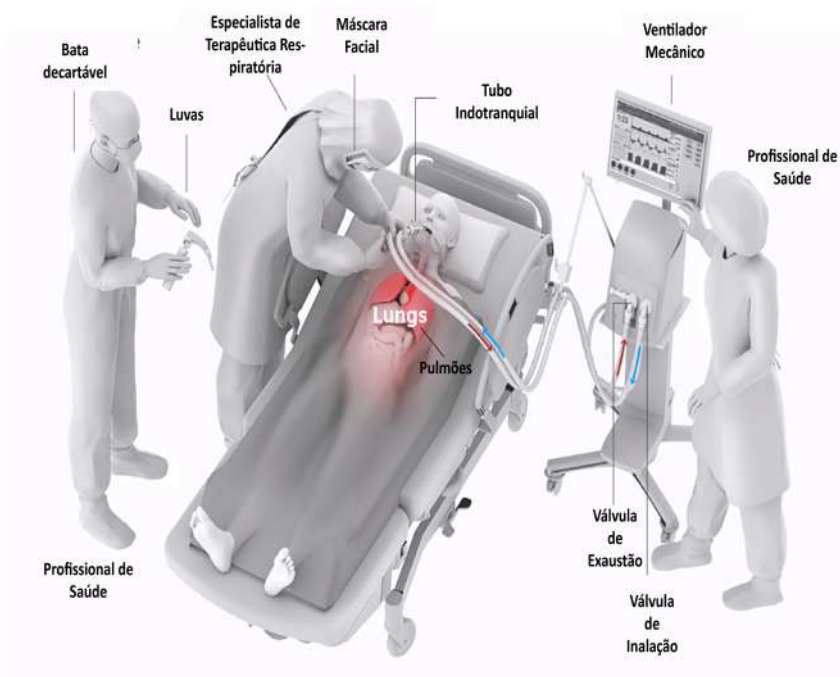


Fig 2: Ventilação invasiva

Fonte da imagem: Adaptado de How ventilators work and why COVID-19 patients need them to survive coronavirus Karl Gelles, and George Petras, USA TODAY.

Procedimentos para ventilação invasiva

A ventilação invasiva requer sedação para impedir movimentos do paciente e intubação para inserção do tubo na traqueia realizados por uma equipa multidisciplinar especializada (intensivistas, anestesiólogos, terapêutica respiratória e enfermeiros de cuidados intensivos). Neste procedimento são gerados aerossóis, e os profissionais de saúde devem usar equipamento de protecção pessoal completo que incluem: máscaras N95, touca, protecção ocular, roupão de mãos compridas impermeáveis e luvas (Figura 2).

Evolução dos pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica

A ventilação mecânica não serve para tratar a COVID-19, mas é uma medida de suporte para permitir que o paciente respire melhor e o organismo combata a infecção. Num relato da China de 710 pacientes com COVID-19, 52 foram admitidos a UCI, e 19/22 (86%) que necessitaram de ventilação mecânica evoluíram para óbito. (Lancet Respir Med. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5). Numa série de casos no Reino Unido, 18/24 (75%) precisaram de ventilação mecânica, e metade dos pacientes (12) faleceram entre os dias 1 e 18 dia de internamento na UCI. N Engl J Med 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

O presente boletim contou com extractos do Boletim Semanal do Africa CDC