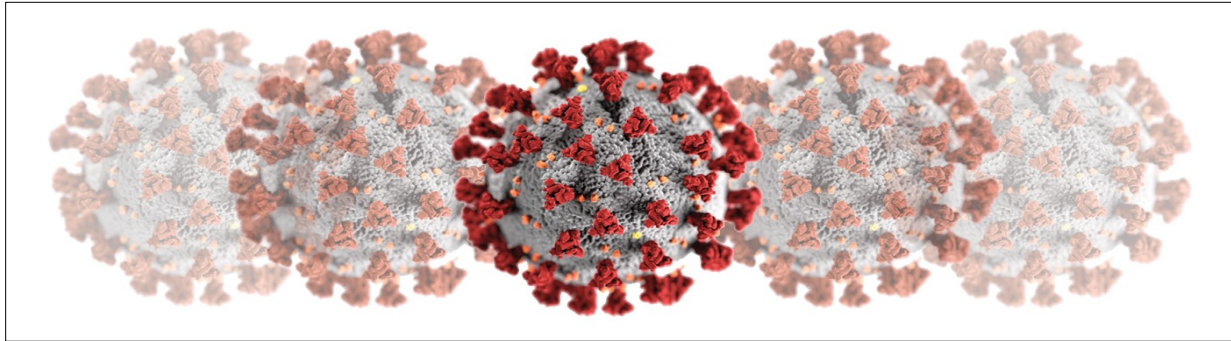


ACTUALIZAÇÃO DA INFORMAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE COVID-19

(10 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)

- Uma análise virológica em nove pacientes hospitalizados para obter dados sobre os locais específicos de replicação do vírus no corpo humano, imunidade e infectividade, mostrou que o vírus replica-se activamente nos tecidos do tracto respiratório superior, sugerindo o potencial de transmissão a partir de indivíduos com sintomas leves. Este achado foi confirmado através da detecção de intermediários de RNA replicativo viral em amostras colhidas no tracto respiratório superior. O mesmo estudo sugere também que o pico de libertação de partículas virais da faringe, normalmente observa-se no quinto dia após aparecimento dos sintomas. O estudo também mostrou que o período de libertação de partículas virais (RNA viral) no escarro durou mais tempo que os sintomas. A seroconversão ocorreu após 7 dias em 50% dos pacientes (14 dias no total), mas não foi seguida por um rápido declínio na carga viral. Nature. April; 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

- Estudo realizados em animais sugerem que o vírus se replica com menor eficiência em cães, porcos, galinhas e patos, mas com maior eficiência em furões e gatos. BioRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347>.

EPIDEMIOLOGIA E VIGILÂNCIA

- Num estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, em 191 pacientes internados em Wuhan com quadros moderados a graves, com idade média de 56 anos, que apresentavam doenças associadas, foi observado que em indivíduos recuperados, o período de libertação de partículas virais durou em média 20 dias. O período mais curto foi de 8 dias e o período máximo observado foi de 37 dias. Estes achados podem ser diferentes em coortes de pacientes com doença ligeira. The Lancet. 2020. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
- Num estudo de coorte que incluiu 33 recém-nascidos de mães com COVID-19 em Wuhan foram reportados 3 (9%) recém-nascidos com SARS-CoV-2. A possibilidade de transmissão vertical da mãe para o feto não pôde ser descartada neste estudo, pois procedimentos rigorosos de controlo e prevenção de infecções foram implementados durante os procedimentos do parto. JAMA Pediatrics. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
- Num estudo retrospectivo que incluiu 6 mulheres grávidas infectadas com o SARS-CoV-2 e seus bebês, com objectivo de detectar a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 nos recém-nascidos, verificou-se que embora o SARS-CoV-2 não tenha sido detectado por RT-PCR em amostras de soro e zaragatoas da orofaringe em nenhum de seus recém-nascidos, anticorpos específicos contra vírus SARS-CoV-2 foram detectados em amostras de soro de sangue neonatal. Estes resultados têm limitações, pois não foram realizados testes de PCR em amostras de líquido amniótico, placenta ou leite materno. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>.
- Estudos de modelagem sobre o COVID-19 prevêm que o encerramento das escolas por si só havia de evitar apenas 2 a 4% das mortes por COVID-19, muito menos do que outras intervenções de distanciamento social. A análise mostra que é necessária uma combinação de medidas de distanciamento social para o controlo do COVID-19. Outras intervenções de distanciamento social que sejam menos perturbadoras para as escolas exigem uma análise mais aprofundada se políticas restritivas de distanciamento social forem implementadas por longos períodos. Lancet Child Adolesc Health. 2020.6, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30095-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30095-X).

DIAGNÓSTICO

- Um estudo reportou o desenvolvimento de um novo método rápido de detecção de SARS-CoV-2 através do LAMP (amplificação isotérmica mediada por loop). O novo ensaio RT-LAMP pode ser aplicado em cuidados primários e hospitais comunitários ou centros de saúde e até nas próprias casas dos pacientes. *Virologica Sinica* <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00218-1>.
- Resultados de pesquisa reforçam o uso de Meios Essenciais Mínimos ou *minimum essential media* (MEM), solução Tampão fosfato-salino ou *phosphate buffered saline* (PBS) ou solução salina a 0,9% como alternativa ao meio de transporte viral ou *viral transport media* (VTM) para testes de SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.00590-20.
- Um estudo que usou amostras retrospectivas de 43 pacientes com SARS-CoV-2 e outras negativos para o vírus (confirmados por teste molecular) mostrou que o teste serológico viral é um meio de diagnóstico eficaz para a detecção de exposição por SARS-CoV-2. A taxa de positividade e a variação de título da IgG¹ foram maiores que a da IgM² no COVID-19. *Int J Infect Dis.* doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065.

Tabela 1: Detalhe de alguns testes avaliados para a detecção de IgG e IgM

Nome do teste	Sensibilidade/especificidade	Fabricante	Ponto de situação da aprovação
Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test	97.4%/ 96.2%	Hardy Diagnostics, EUA	Permissão obtida sob a autorização de uso de emergência da FDA (EUA)
COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit	98.511% /88.208%	Wuhan UNscience Biotechnology Co., Ltd., China	Permissão obtida pelo Bay OBELS SA na Europa, mas não pela CE
Accu Tell® COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	100%/99.2%	AccuBiOTeCh Co.,Ltd. China	Obteve registro da CE na Europa

¹ Anticorpo produzido na fase tardia aguda da infecção, sendo mais específico, além de permanecer circulante no sangue, protegendo a pessoa contra possíveis infecções futuras pelo mesmo microrganismo.

² É o primeiro anticorpo a ser produzido quando há uma infecção, sendo considerado um marcador de fase aguda da infecção.

CUIDADOS E TRATAMENTO

- Apesar do debate sobre a segurança dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) no tratamento do COVID-19, a Agência Europeia de Medicamentos (AEM) afirmou que o ibuprofeno pode ser considerado para o tratamento sintomático de alguns casos de infecção por SARS-CoV-2. A AEM, destaca que actualmente não existem evidências científicas que estabelecem a relação entre o uso do ibuprofeno e o agravamento da infecção por SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020; March 2020;368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168>.
- Resultados de uma experiência de um Centro de Tratamento Comunitário na Coreia do Sul mostraram que de 309 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 107 (64,4%) pacientes receberam alta sem complicações. Embora seja um conceito novo com algumas limitações, o tratamento de casos de COVID-19 em Centros criados a nível das comunidades, pode ser uma estratégia muito económica para gerir casos de infecções em surtos massivos de SARS-CoV-2. *J Korean Med Sci*. 2020 Apr 06;35(13):e140. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e140>.
- Um estudo *in vitro* demonstrou que a ivermectina possui acção antiviral contra isolados clínicos de SARS-CoV-2 *in vitro*, com uma dose única sendo capaz de controlar a replicação viral em 24 a 48 horas no sistema estabelecido. No entanto, mais estudos, incluindo estudos *in vivo*, são necessários para explorar o possível uso da ivermectina como opção de tratamento do COVID-19. *Antiviral Research*, March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Um estudo de série de casos não controlado em 5 pacientes com doença grave por SARS-CoV-2 tratados por transfusão de plasma convalescente³, sugere que os tratamentos com anticorpos podem melhorar o estado clínico dos pacientes. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para validar a potencial eficácia desse tratamento. *JAMA*. March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783.
- A entidade reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos de América (US FDA) anunciou o lançamento do Programa Acelerar o Tratamento de Coronavírus (*Coronavirus Treatment Acceleration Program-CTAP*) para estimular o desenvolvimento e a avaliação de medicamentos para o tratamento do COVID-19 potencialmente seguros e eficazes para salvar vidas, incluindo: medicamentos antivirais (por exemplo, remdesivir), alvos do hospedeiro (por

³ Transferência de anticorpos do sangue de uma pessoa que se recuperou da infecção por um vírus para uma pessoa com a doença causada pelo mesmo vírus.

exemplo, inibidores de receptores da Interleucina 6 (IL-6)), plasma convalescente e globulina hiperimune, e outras terapias existentes, como cloroquina e hidroxicloroquina. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-continues-accelerate-development-novel-therapies-covid-19>.

VACINAS

- Resultados de um estudo sobre o desenvolvimento de microagulhas⁴ (*micro-needle array* -MNA) para injeção da vacina MERS-CoV (coronavírus identificado em 2012 como a causa da síndrome respiratória do Oriente Médio-MERS) e sua imunogenicidade no estudo pré-clínico, mostram que as microagulhas eram eficazes na administração de vacinas subunitárias e provocaram uma resposta imune forte, específica e duradoura. EBioMedicine. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>.
- A Agência Nacional de Ciência da Austrália (CSIRO) anunciou a primeira fase de ensaio de uma potencial vacina contra COVID-19. Os investigadores Australianos iniciaram os estudos em animais usando duas potencias vacinas produzidas pela Universidade Oxford no Reino Unido e Inovio Pharmaceuticals dos Estados Unidos da América. www.csiro.au/en/News/News-releases/2020/CSIRO-begins-testing-Covid-19-vaccines.
- O Instituto de Pesquisa Infantil Murdoch, na Austrália, anunciou o ensaio clínico controlado randomizado multicêntrico BRACE da vacina BCG (sigla de *Bacillus Calmette-Guérin*, que é uma vacina contra a tuberculose) contra o SARS-CoV-2. O objectivo é validar se o aumento da imunidade inata relacionado ao BCG pode levar à redução na prevalência e gravidade dos sintomas da COVID-19 em profissionais de saúde. <https://www.mcri.edu.au/news/murdoch-children's-research-institute-trial-preventative-vaccine-covid-19-healthcare-workers>.

⁴ Dispositivo capazes de penetrar e abrir pequenos orifícios somente nas camadas que compreendem o estrato córneo e a epiderme viável da pele, permitindo a administração de moléculas de elevado peso molecular de maneira minimamente invasiva e muito segura

OUTRAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACÊUTICAS

- Um modelo matemático baseado na idade específica do país e na distribuição de contactos sociais sugere que o confinamento obrigatório de 21 dias pode ser insuficiente para conter a propagação do vírus na Índia. O mesmo estudo sugere ainda que confinamentos consecutivos de 21 dias e 28 dias – intercalados por períodos de interrupção de cinco dias para relaxamento – pode retardar o contágio (estudo não submetido a revisão de pares)⁵. arXiv:2003.12055v1 [q-bio.PE] 26 Mar 2020.
- Um estudo de modelagem sugere que a disseminação viral do COVID-19 é muito rápida para ser contida pelo rastreamento manual de contactos e que o rastreamento digital de contatos através de um aplicativo para celular pode alcançar a supressão epidémica sustentável. Science, 2020;10.1126/science.abb6936.
- Um grupo de pesquisadores propôs, através de um estudo piloto, um aplicativo para *smartphone* que permite aos usuários criar "pontos de verificação" para rastreamento de contactos, verificar seu nível de risco com base em suas interações anteriores e auto-denunciar anonimamente um estado positivo à rede de colegas. JMIR Mhealth Uhealth. 2020; 8 (4). DOI: 10.2196/18936.

⁵ Revisão científica por um ou mais especialistas para comentários e sugestões para melhoria da qualidade do trabalho a ser publicado.

ENTENDA MAIS SOBRE AMOSTRAS USADAS PARA O DIAGNÓSTICO DE SARS-CoV-2

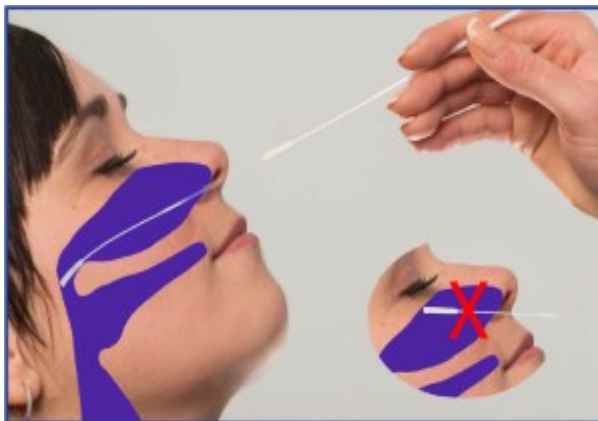
O diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2 é crucial para identificar os indivíduos infectados, posterior acompanhamento médico e prevenção da transmissão populacional. O sucesso do diagnóstico depende da colheita da amostra correcta e no tempo certo, assim como do método usado para diagnóstico.

A dinâmica de excreção e detecção do antígeno viral (material genético do vírus-RNA) depende do local ou tipo de amostra, gravidade da doença e outras condições clínicas pré-existentes do paciente.

A replicação do vírus ocorre primeiro no tracto respiratório (superior e inferior). A maior libertação do vírus pode ocorrer um dia antes até cerca de 10 dias após do início dos sintomas, podendo ocasionalmente se estender por até 21 dias em pacientes de idade avançada e com doença grave. Desta forma, para garantir o sucesso na detecção do vírus em pessoas infectadas, recomenda-se que as amostras sejam colhidas dentro de 10 dias após início dos sintomas.

O vírus foi detectado em diversas amostras do tracto respiratório, incluindo as provenientes da orofaringe, nasofaringe, escarro e fluídos brônquicos.

Esfregaços nasofaríngeos: boa sensibilidade (63%), fácil de colher em diversos contextos. Muito recomendado.



Fonte: <https://docplayer.es/80388860-Laboratorio-2-infecciones-respiratorias.html>

Figura 1. Colheita correcta de secreção de nasofaríngeo.

Colher uma zaragatoa por cada narina.

Aspirados nasofaríngeos: boa sensibilidade, complexidade média para colher. Pode ser adaptado a diversos contextos, porém exige mais biossegurança pois pode produzir aerossóis durante a aspiração. Recomendado, desde que garantidas as condições de biossegurança.



Figura 2. Colheita correcta de amostra de aspirado Nasofaríngeo.

Fonte: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/apres_coleta_influenzaa_28_07_2009.pdf

Esfregaços orofaríngeos: baixa sensibilidade, fácil de colher em diversos contextos. Recomenda-se que sejam combinados com esfregaços nasofaríngeos e acondicionados no mesmo meio de transporte viral.

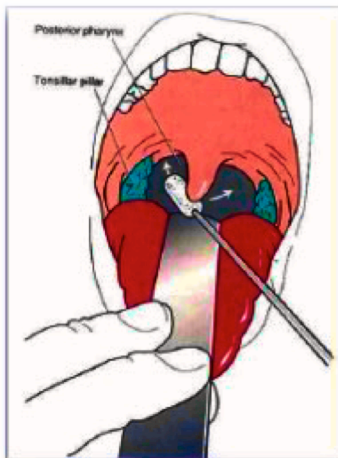


Figura 3. Colheita de esfregaço orofaríngeo. Evitar tocar a língua com a zaragatoas.

Fonte: <https://slideplayer.com.br/slide/9629138>.

Neste tipo de amostras maior carga viral é detectada entre o sétimo e décimo dias após o início dos sintomas em pacientes graves, mas entre quarto e quinto dias em pacientes com quadro ligeiro. Com as amostras do tracto superior pode-se ter resultados falso-negativos, dependendo dos dias de início dos sintomas em que foi colhida a amostra. Desta forma, tem que ser considerada a colheita de novos esfregaços caso a amostra inicial tenha sido colhida antes do pico de carga viral no tracto superior.

Escarro: Boa sensibilidade (quando possível). Difícil obter esta amostra no caso da COVID-19, pois, geralmente, a tosse na pneumonia viral não é produtiva. Não recomendado.

Lavado broncoalveolar: alta sensibilidade. A broncoscopia exige técnicos altamente qualificados, além de aumentar o risco biológico para o profissional de saúde. Recomendado em caso de haver condições de contenção e humanas operacionais.

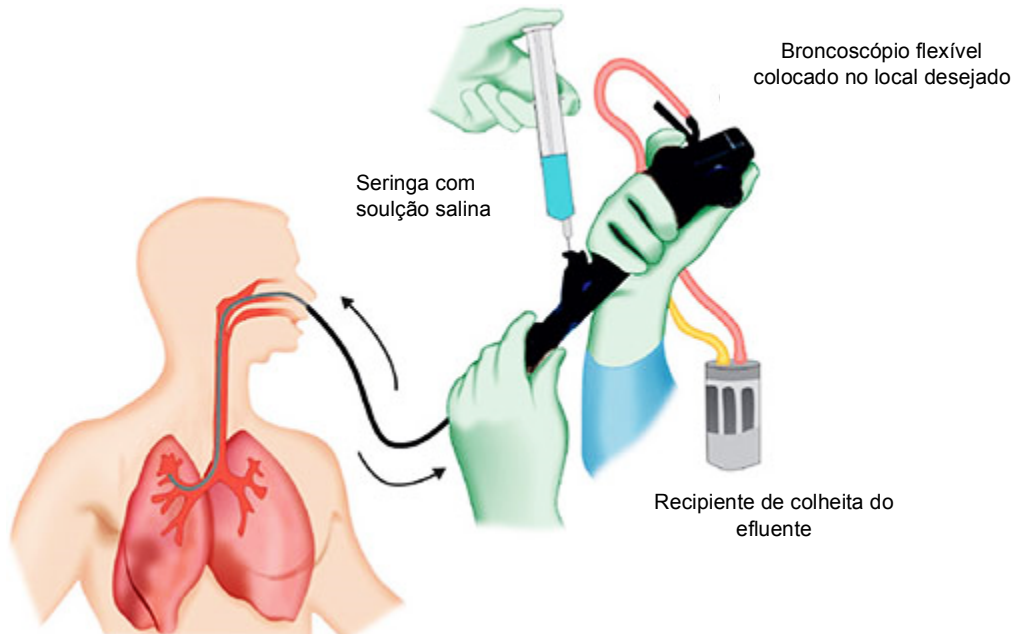


Figura 4. Colheita de amostra de lavado broncoalveolar. (Cláudio et al., 2017)

No tracto inferior a excreção viral pode permanecer alta por três semanas após início dos sintomas, principalmente pacientes graves.

Entre amostras não respiratórias, o vírus pode ser detectado nas **fezes** (< 30%) e no **sangue** (até 1%). Ainda não foi detectado em nenhuma amostra de **urina**. Portanto, estas amostras não produzem resultados confiáveis. Contudo, a detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser feita através da resposta imunológica no **sangue** dos pacientes infectados. Para este propósito, é pesquisada a presença de anticorpos específicos para a nova estirpe viral no sangue do paciente.

O presente boletim contou com extratos do Boletim Semanal do Africa CDC.