

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 familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period

Autores: YU, Ping; ZHU, Jiang; ZHANG Zhengdong, *et al.*

Publicado em: Oxford Academic. February 18, 2020.

DOI: 10.1093/infdis/jiaa077

Um grupo familiar de infecção associado ao novo coronavírus de 2019 indicando possível transmissão de pessoa a pessoa durante o período de incubação

Ponto principal: em um grupo familiar de quatro casos de 2019-nCoV em Xangai, o primeiro caso exposto apenas aos familiares assintomáticos que desenvolveram sintomas mais tardiamente. Os resultados sugerem uma potencial transmissão de 2019-nCoV durante o período de incubação.

Resumo:

Um surto vigente de pneumonia associado ao novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) foi relatado na China. Não está claro se a infecciosidade existe durante o período de incubação, embora uma transmissão pessoa a pessoa já tenha sido relatada em estudos anteriores. Reportamos as características epidemiológicas de um grupo familiar de quatro pacientes em Xangai, dos quais um era um homem de 88 anos com dificuldades de locomoção, exposto apenas

a seus familiares assintomáticos, que depois desenvolveram sintomas. A evidência epidemiológica mostrou uma possível transmissão do 2019-nCoV durante o período de incubação.

Palavras-Chave: 2019-nCoV; grupo familiar; Período de incubação; Infectividade

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia viral de causa desconhecida apareceu em Wuhan, Hubei, China [1]. Análises de sequenciamento de nova geração de amostras do trato respiratório inferior indicaram um novo coronavírus, que foi nomeado novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV). Em 12 de fevereiro de 2020, casos confirmados tinham sido notificados em 31 províncias, municípios e regiões administrativas especiais da China, e um total de 59.804 casos confirmados de 2019-nCoV foram detectados na China, dos quais 1.367 morreram e 5.911 casos se recuperaram. Além disso, os casos de 2019-nCoV não estão mais limitados à China continental, tendo relatos de infecções em 24 países, como Cingapura, República da Coreia, Japão e outros até a data deste artigo[2].

Os primeiros dados clínicos publicados foram de 41 indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo 2019-nCoV em Wuhan, China. Vinte e sete dos 41 casos tiveram exposição direta ao mercado de frutos do mar de Wuhan, que é considerado o local inicial da infecção, originada do contato com uma fonte animal [3]. Em sequência, foram publicados os dados clínicos e microbiológicos de uma família de seis pessoas que viajaram para Wuhan, e que mais tarde se apresentaram com pneumonia viral em um Hospital em Shenzhen na província de Guangdong. Cinco dos 6 foram identificados como infectados pelo 2019-nCoV, mas nenhum deles esteve no mercado de Wuhan, e apenas dois haviam visitado um hospital em Wuhan. Esses achados demonstraram uma possível transmissão de pessoa a pessoa desse novo coronavírus em contato hospitalar e no ambiente familiar; esses dados são consoantes com os relatos de outros viajantes infectados em outras regiões geográficas [4]. À medida que o surto progredia, mais estudos relacionados e com maior população foram relatados [5].

O curso do surto de 2019-nCoV, sem dúvida, trouxe memórias do surto de SARS-CoV iniciado há 17 anos [6-8]. Portanto, para impedir a propagação da doença, as autoridades de saúde pública precisaram recorrer à medida de colocar em quarentena aqueles que pudessem ter sido expostos ao 2019-nCoV; isolar casos suspeitos, prováveis e confirmados de 2019-nCoV e exigir que as pessoas usassem máscaras em locais públicos.

No entanto, de acordo com a versão atualizada do Programa de Prevenção e Controle de Pneumonia pelo novo coronavírus (versão 4) publicado pela Comissão Nacional de Saúde Chinesa, os contatos próximos são todos aqueles que estão expostos aos casos com sintomas clínicos [9]. Atualmente, a maioria dos contatos são isolados em suas próprias casas e monitoram a própria saúde, e os principais indicadores de monitoramento são febre ou sintomas respiratórios. Para tornar a quarentena e o isolamento tão efetivo quanto possível, é essencial conhecer a infectividade do 2019-nCoV durante o seu período de incubação.

Aqui relatamos as características epidemiológicas de um grupo familiar envolvendo quatro casos de 2019-nCoV em Xangai. Dois casos eram de Wuhan, enquanto que os

outros dois casos não saíram de Xangai recentemente. A evidência de nossa investigação epidemiológica mostrou que existe uma potencial infectividade do 2019-nCoV durante o período de incubação.

Métodos

Em 21 de janeiro de 2020, dois pacientes de uma família foram levados ao hospital A em Xangai com febre, sintomas respiratórios e infiltrados pulmonares em radiografias de tórax. Considerando o surto grave em Wuhan, ambos os casos foram diagnosticados como casos suspeitos de 2019-nCoV de acordo com a história epidemiológica e as características clínicas. Os casos foram imediatamente isolados e relatados ao Centro Local de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).

Imediatamente, os investigadores do CDC local conduziram uma entrevista epidemiológica presencial com os casos 1 e 2, e coletaram os dados clínicos e laboratoriais, incluindo exames hematológicos, radiológicos e exames de patógenos respiratórios. Os casos 3 e 4 foram investigados por telefone. Informações epidemiológicas foram fornecidas pelos casos. Todos os procedimentos laboratoriais para amostras clínicas foram previamente relatados [10]. Os swabs nasofaríngeos e da garganta foram coletados e colocados em meios de transporte viral. Plasma foi separado dos frascos de EDTA e o soro foi separado dos frascos de sangue coagulado.

Esta investigação foi realizada em resposta a uma emergência em saúde pública declarada de acordo com as leis da República Popular da China sobre Prevenção e Tratamento de Doenças Infecciosas (<http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/6d00c158844f42c5bcf94993bffa665a.shtml>), que não foi realizada com aprovação ética formal. Todos os pacientes foram informados de seus direitos de acordo com as leis descritas acima. Obtivemos consentimento verbal de todos os pacientes.

Amostras retiradas do tracto respiratório dos pacientes foram testadas para os vírus influenza A e B usando o teste Xpert Xpress Flu/RSV (GeneXpert System, Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante [11]. O teste de ácido nucleico 2019-nCoV foi conduzido por RT-PCR em tempo real, e o reagentes de

detecção foram da Biotecnologia Co. de Zhuo Cheng Hui Sheng, Ltd e Berger Medical Technology Co., Ltd.

Resultados

No total, em nosso estudo, houveram 4 casos que eram de uma unidade familiar. Definimos o número dos casos de 1 a 4 conforme a ordem de início. As informações de parentesco e demográficas são mostrados na Figura 1.

Caso 1

O caso 1 estava incapacitado, tinha hipertensão, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica. O caso 1 estava ano todo morando em Shangai junto com o caso 4. Ele não havia saído de casa por pelo menos duas semanas antes do início da doença e não teve contato com outras pessoas além do caso 2 e caso 3. Além disso, o caso 1 não havia tido contato com animais selvagens ou com pacientes com febre/pneumonia, nem havia visitado feiras rurais ou hospitais locais em Shangai durante um certo período de tempo.

Por cerca das 11 horas da manhã no dia 20 de janeiro, o caso 1 demonstrou perda de apetite e tosse seca, depois disso, teve febre (temperatura corporal 38.2°C). O caso 1 foi levado por uma ambulância ao hospital A às 17h do dia 21 de janeiro (Figura 2). Em decorrência da gravidade da doença, o caso 1 foi admitido no setor de Unidade de Terapia Intensiva com tratamento de suporte, incluindo oxigênio e fluidos.

O exame pré-admissional demonstrou: temperatura corporal de 38.2°C, exame de sangue normal, com contagem de leucócitos de $7,16 \times 10^9/L$, e valor absoluto de linfócitos de $1,19 \times 10^9/L$. A proteína C-reativa também estava normal. A Tomografia Computadorizada (TC) revelou espessamentos intersticiais com infecção em ambos os pulmões, especialmente no segmento posterior do lobo superior do pulmão direito e no segmento basal posterior do lobo inferior do pulmão esquerdo, bronquite crônica, enfisema, bolhas pulmonares no segmento lingular do pulmão esquerdo, sinais de hipertensão pulmonar, aumento do diâmetro cardíaco e calcificações na aorta. Os testes para antígenos de Influenza A e B foram negativos.

Caso 2

Os casos 2 e 3 estavam morando em Wuhan, e visitaram o caso 1 e caso 4 em Shangai, por meio de trem-bala, no dia 15 de janeiro. Do dia 1 de janeiro ao dia 19 de janeiro, cerca de 2 semanas antes do início da doença, os casos 2 e 3 viveram conforme seu hábito. Não saíram para comer, não entraram em contato com animais selvagens nem visitaram uma feira, como o mercado de frutos do mar de Wuhan. Não foram expostos a pacientes com febre ou pneumonia ou a hospitais de Wuhan. Os casos 2 e 3 eram previamente saudáveis, sem histórico de uso prolongado de medicamentos imunossupressores, doenças imunossupressoras ou histórico de vacinação recente.

Depois de sua chegada em Shangai no dia 15 de janeiro, os casos 2 e 3 moraram com os casos 1 e 4. Nenhum deles teve quaisquer sintomas pelos próximos 4 dias. O caso 2, particularmente, não apresentou qualquer sintoma até as 22h do dia 20 de janeiro. Ela começou a sentir febre e calafrios por volta das 22h do dia 20 de janeiro, porém não aferiu sua temperatura corporal ou fez uso de qualquer medicação naquele momento. Na manhã seguinte (21 de janeiro), às 7 da manhã, após sua temperatura corporal atingir 37.6°C, o caso 2 fez uso de fosfato de Oseltamivir por conta própria depois da refeição. Porém, seus sintomas não demonstraram sinais de melhora. Pela tarde, ela fez uso de Paracetamol, e sentiu que a febre diminuiu levemente. No entanto, logo depois, ela teve febre novamente. O caso 2 chegou ao hospital às 17h juntamente ao caso 1, e foi admitida na sala de observação clínica de febre.

Os exames pré-admissionais demonstraram uma temperatura corporal de 38.5°C, os exames de sangue estavam normais, com a contagem de leucócitos de $4,37 \times 10^9/L$ e valor absoluto de linfócitos de $0,88 \times 10^9/L$. Duas opacidades em vidro fosco foram encontradas no lobo inferior do pulmão direito em Tomografias Computadorizadas. Os testes para antígenos de Influenza A e B foram negativos.

Caso 3 e caso 4

Um dia após a admissão dos casos 1 e 2 no hospital A, casos 3 e 4 tiveram febre sucessivamente entre as 14h e 16h no dia 23 de janeiro. Eles também foram admitidos no hospital A, e swabs de nasofaringe e

garganta foram coletados para detecção de ácido nucleico de 2019-nCoV.

Resultados do testes etiológicos

O centro de prevenção e controle de doenças (CDC) de Shanghai confirmou que os swabs de nasofaringe e garganta eram positivos para 2019-nCoV nos casos 1 e 2 em 22 de janeiro de 2020 e para os casos 3 e 4 no dia 24 de janeiro de 2020, conforme os testes para ácido nucleico de 2019-nCoV.

Discussão

Nesse grupo familiar de infecção por 2019-nCoV, quatro pacientes foram testados e confirmados como positivos para 2019-nCoV, conforme detecção de ácido nucleico. Dois deles tiveram alterações radiológicas de pneumonia viral.

É digno de nota que o caso 1 era um homem de 88 anos, com limitação de mobilidade. Ele não havia saído de seu apartamento por pelo menos duas semanas antes do início da doença. Cinco dias antes do início da doença do caso 1, os casos 2 e 3 chegaram de Wuhan, local do foco da epidemia de 2019-nCoV. Foi confirmado que o caso 2, caso 3 e caso 4 não apresentaram sintomas por pelo menos duas semanas antes do início da doença do caso 1. Apesar de que as fontes iniciais de infecção para o caso 1 foram provavelmente o caso 2 ou o caso 3 durante seu período de incubação, existe também a possibilidade de que o caso 4 pode ter sido infectado pelo caso 2 ou pelo caso 3, e então ter infectado o caso 1 durante seu período de incubação, já que moraram em um quarto com mais contatos. Dessa forma, pode haver uma ou mais de uma fonte de infecção para o caso 1, dentre os casos 2, 3 e 4. Os achados indicam que uma pessoa com 2019-nCoV pode infectar outras durante o período de incubação.

Zeng G e colaboradores relataram que casos de SARS são infecciosos apenas durante o período sintomático, e não-infecciosos durante o período de incubação [12]. Tanto o SARS-CoV como o MERS-CoV infectam mais células epiteliais intrapulmonares do que células de vias aéreas superiores [13,14]. Portanto, deve-se instituir o isolamento para observação médica nos indivíduos em contato próximo com pacientes sintomáticos de SARS. Entretanto, células epiteliais de vias aéreas humanas

foram utilizadas para isolar o 2019-nCoV; o 2019-nCoV foi declarado o sétimo membro da família de coronavírus que infecta humanos, sendo diferente tanto do MERS-CoV quanto do SARS-CoV [6]. Os swabs de nasofaringe e garganta de todos os quatro casos foram positivos para 2019-nCoV em nosso estudo, o que indica que o 2019-nCoV pode infectar o trato respiratório superior. De acordo com as recomendações da Comissão Nacional de Saúde da China para diagnóstico e tratamento da pneumonia causada por 2019-nCoV, o isolamento e a cultura in vitro de 2019-nCoV demonstraram que ele pode ser encontrado em células epiteliais do trato respiratório humano durante cerca de 96 horas [15]. Esses resultados sustentam a ideia de que o 2019-nCoV é mais infeccioso por ser facilmente descarregado através do trato respiratório.

A infectividade do 2019-nCoV durante o período de incubação é um grande desafio para o controle da doença, especialmente com as novas considerações para as potenciais fontes infecciosas, o reconhecimento de contatos próximos e isolamento destes contatos. Aqui estão nossas recomendações. Primeiramente, o histórico de exposição epidemiológica deve ser tomado como a referência mais importante para julgar a potencial fonte da infecção, e as medidas de isolamento e proteção devem ser fortalecidas para essas pessoas que tiverem claros fatores de risco para um histórico de exposição. Em segundo lugar, a determinação dos contatos próximos deve incluir, também, aqueles que foram expostos a casos que estavam em período de incubação. Em terceiro lugar, a pesquisa e o desenvolvimento de um reagente diagnóstico rápido e com alta sensibilidade para 2019-CoV devem ser acelerados, para facilitar o rastreamento de pessoas infectadas dentre os casos clínicos e contatos próximos. Em quarto lugar, a educação em saúde deve ser fortalecida, e os equipamentos de proteção devem ser utilizados de forma correta, com o objetivo de reduzir a exposição de 2019-nCoV. Por fim, se possível, o isolamento e a observação médica dos contatos próximos devem ser centralizados sob a premissa do transporte seguro. É importante estabelecer um mecanismo de supervisão comunitária quando o isolamento em casa e a observação forem necessários.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Ming Zhao, Yiqi Ruan, Lili Fen por seus conselhos valiosos e auxílio durante essa investigação, agradecem ao CDC de Shangai pelos testes de ácido nucleico para 2019-nCoV e agradecem a Jinma Ren e ao serviço de edição AME (<https://editing.amegroups.com/>) por editarem este manuscrito.

Referências

- [1] WHO. Novel coronavirus – China. Jan 12, 2020. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (accessed Jan 19, 2020).
- [2] Chinese National Health Commission. Update on the novel coronavirus pneumonia outbreak (Feb 13, 2020). Beijing: Chinese National Health Commission, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/26fb16805f024382bff1de80c918368f.shtml> (accessed Feb 13, 2020).
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [4] Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- [5] Li Q, M. Med., Guan X, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *NEJM* 2020; Published online Jan 29. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
- [6] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *NEJM* 2020; Published online Jan 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

Potenciais conflitos de interesse: nenhum reportado.

Apresentado em parte: esse artigo nunca foi apresentado anteriormente.

Fontes de financiamento: esse trabalho foi apoiado pela National Natural Science Foundation of China (concessão 81903407 para o Dr. Huang).

[7] Wang C, Horby P-W, Hayden F-G et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9) and [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

[8] Zhong N, Zheng B, Li Y, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362: 1353–58.

[9] Chinese National Health Commission. New coronavirus pneumonia prevention and control program (version 4) (Feb 6, 2020). Beijing: Chinese National Health Commission. Downloaded from <https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiaa077/5739751> by guest on 18 February 2020 Accepted Manuscript Commission, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4.shtml> (accessed Feb 12, 2020)

[10] To K, Chan K, Li IW, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010; 82: 1-7.

[11] To KKW, Yip CCY, Lai CYW, et al. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 372–78.

[12] Zeng G, Xie S, Li Q, et al. Infectivity of severe acute respiratory syndrome during its incubation period. Biomed Environ Sci, 2009; 22(6): 502-510.

[13] Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. Lancet Infect Dis, 2018;18:e217-e227.

[14] Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. Lancet, 2004; 363: 1699-1700.

[15] China National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by new coronavirus infection (version 5) (Feb 4, 2020). Beijing: China National Health Commission, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s76>.

Figura 1

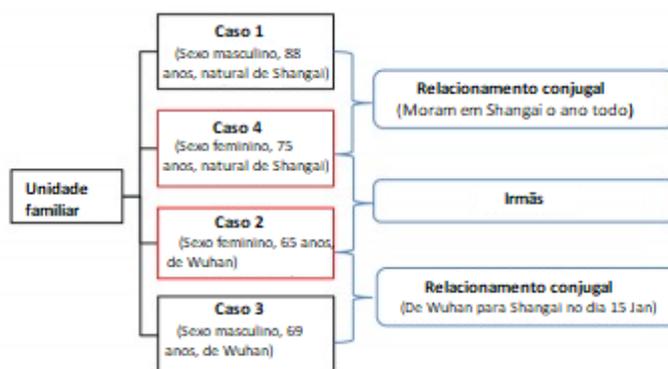


Figura 1: Relacionamentos e aspectos demográficos dos casos

Figura 2

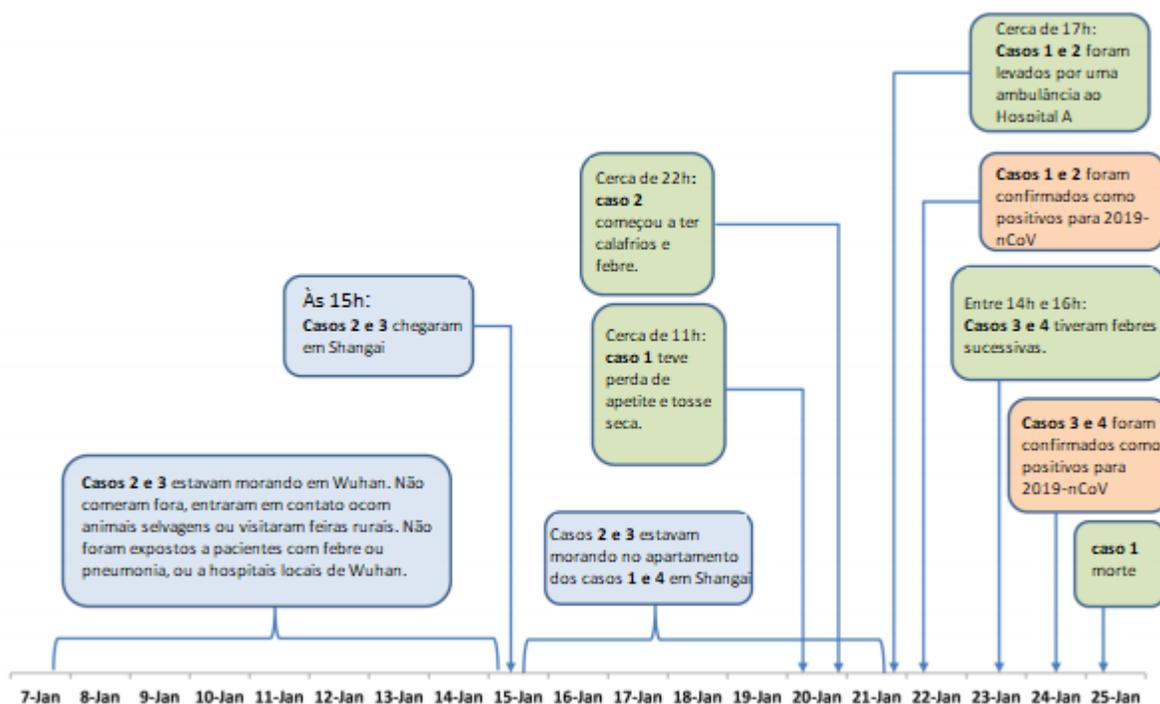


Figura 2: Cronologia do aparecimento da doença nos casos do grupo familiar

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

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

Supervisão²: 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.