

Kamps & Hoffmann

## SARS Reference, 2<sup>nd</sup> Edition

Continental Portuguese

Traduzido por:

Cristina Castilho e Cunha

Ana Lorena Machado

Claúdia Xavier Furtado

Inês Encarnação

Prefácio.....	6
Resumo .....	8
1. Evolução temporal.....	9
2. Virologia.....	20
3. Transmissão.....	32
4. Epidemiologia.....	41
5. Prevenção .....	55
6. Definição de Caso.....	77
7. Testes de Diagnóstico.....	80
8: Apresentação Clínica e Diagnóstico.....	89
9. Tratamento.....	102
10. SRA Pediátrica .....	109

© Flying Publisher. Todos os Direitos Reservados

Todo o material neste livro está protegido por direitos de autor. Nenhuma parte deste livro pode ser reproduzida e/ou distribuída sob qualquer formato sem a autorização expressa, por escrito do autor.

Edição Julho 2003

A medicina do SRA é uma área em permanente mutação. Os editores e os autores do SARSReference.com realizaram todos os esforços para fornecer informação exacta e completa à data de publicação. Contudo, à luz das rápidas alterações que ocorrem nas ciências médicas, a conduta e prevenção face à SRA, bem como a possibilidade de erro humano, podem existir neste texto, inexactidões técnicas, tipográficas ou outros erros. Os leitores são aconselhados a verificar a informação do produto, actualmente fornecida pelo fabricante de cada fármaco a ser administrado para verificar, a dose recomendada, o método e a duração da administração e contra-indicações. É da responsabilidade do médico assistente, que se baseia na experiência e no conhecimento acerca do doente para determinar doses e qual o melhor tratamento para o doente. A informação contida neste livro, é fornecida “tal como está” e sem qualquer tipo de garantia. Os contribuintes para este *site*, incluindo o AmadeoGroup e a Flying Publisher, descartam a responsabilidade por quaisquer erros, omissões ou por resultados obtidos a partir da utilização da informação aqui contida.

La chronique est le témoignage pour

*Tous les hommes qui, ne pouvant être des saints et refusant d'admettre les fléaux, s'efforcent cependant d'être des médecins*

(Albert Camus, La Peste)

## Contributing Authors

Christian Dorsten, M.D.  
Virology/Molecular Diagnostics  
Bernhard Nocht Inst. Of Tropical Medicine  
Bernhard Nocht Str. 74  
20359 Hamburg  
Germany

Wolfgang Preiser, M.D.  
Institute for Medical Virology  
Johann Wolfgang Goethe University  
Paul-Erich Str 40  
60596 Frankfurt am Main  
Germany

**Se não quiser ler nada durante este mês...**

...leia pelo menos isto!

1 Peiris J, Chu Cm, Cheng C, et al. Clinical Progression and Viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. Lancet 2003, 361:1767-72.

Publicado online Maio 9, 2003

<http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

2 Rainer Th, Cameron PA, Smith D, e tal. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital:prospective observational study. BMJ 2003;326:1354-8

<http://bmj.com/cgi/content/fuul/326/7403/1354>

3 Fisher DA, Chew M, YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS:lessons form Singapore.Med J Aust. 2003, 178:555-8. publicado online Maio 19, 2003

[http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245\\_fm.pdf](http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245_fm.pdf)

4 Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003;111:1605-9

<http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>

5 Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003;300:1884-5. publicado online Maio 23, 2003

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1884>

## Prefácio

Apenas há 5 meses atrás a SRA começou a espalhar-se pelo mundo inteiro. É a primeira grande nova doença infecciosa deste século, pouco vulgar pela sua alta taxa de morbilidade e mortalidade, E está a usufruir totalmente das oportunidades proporcionadas pelas viagens internacionais. No momento da elaboração deste texto foram diagnosticadas mais de 8.000 pessoas provavelmente infectadas com SRA; 812 doentes morreram. Felizmente, um por um, os surtos nas ondas iniciais de infecções foram controlados.

A SRA demonstra de forma dramática a destruição global que pode ser causada por uma doença infecciosa emergente. A SRA foi capaz de paralisar áreas inteiras do sistema de saúde, afectando enfermeiras, médicos e outros profissionais de saúde: recursos humanos vitais para o controlo da doença. Cirurgias e tratamentos vitais para doentes com estado de saúde grave tiveram de ser adiados; o trabalho nas urgências foi afectado. Uma proporção significativa de doentes precisou de cuidados intensivos, para além da considerável tensão a que ficaram submetidos os hospitais e sistema de saúde. Hospitais, escolas e fronteiras foram fechados. O impacto económico nos individuos foi profundo, afectando o turismo, educação e emprego.

A doença tem várias características que a tornam uma ameaça especial à saúde pública internacional. Não tem vacina ou tratamento, as autoridades sanitárias tiveram que recorrer a ferramentas de controlo que remontam aos primeiros tempos da microbiologia empírica: isolamento, controlo da infecção e localização dos contactos.

A resposta da comunidade científica a esta nova ameaça à Saúde tem sido avassaladora. A relação etiológica entre um, previamente desconhecido vírus corona, e a SRA foi estabelecida em apenas 1 mês, após a OMS ter lançado um alerta global e mobilizou 11 laboratórios de investigação de ponta, em 9 países, para se juntarem à de rede de investigação multicêntrica, sobre a etiologia da SRA e para simultaneamente desenvolverem um teste de diagnóstico. O reconhecimento precoce do agente etiológico, tornou o vírus disponível para a investigação de compostos anti-virais e de vacinas.

A experiência com a SRA mostrou que, com a liderança global da OMS, a perícia científica mundial pode colaborar de uma forma muito eficaz para identificar novos agentes patogénicos.

A SRA demonstrou como o mundo se pode unir numa colaboração científica, e o que é o poder da internet. Este incrível esforço limitou a disseminação de um surto potencialmente explosivo.

Existe sempre alguma esperança de que a doença possa estar controlada, mas acerca da SRA, muito permanece por esclarecer. Qual a importância dos animais na sua transmissão? Voltará a SRA no próximo ano com mais força? Quais são os hospedeiros e factores virais responsáveis pelo fenómeno de "superdisseminação", no qual um único doente pode infectar várias pessoas

através de um breve contacto casual ou possivelmente através de contaminação ambiental?

Neste momento, uma epidemia global da magnitude da pandemia de gripe de 1918 – 19 parece pouco provável. No entanto, o desenvolvimento de medicamentos eficazes e vacinas para a SRA pode levar muito tempo. Se a SRA não estiver controlada, o mundo irá enfrentar uma situação na qual, cada caso de pneumonia atípica e todos os conjuntos de doentes internados com sintomas febris e respiratórios poderão suscitar a suspeita da SRA e desencadear o pânico geral. O mundo assistirá ansioso à possível ocorrência de novos surtos.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

10 de Julho de 2003

(Traduzido por: Cristina Castilho e Cunha)

## Resumo

(Traduzido por: Cristina Castilho e Cunha)

A Síndrome Respiratória Aguda (SRA) é uma doença respiratória aguda de causa viral. O primeiro sinal da doença manifesta-se através de febre seguida de uma rápida e progressiva degradação da função respiratória, outros sintomas incluem tremores, dores musculares, dor de cabeça e perda de apetite.

Inicialmente pensava-se que a mortalidade da doença rondaria os 3% sabe-se hoje que estará próxima dos 15%. A OMS estima actualmente que a taxa de mortalidade para a SRA poderá variar entre os 0% e os 50%, dependendo do grupo etário afectado: menor que 1% em doentes com idade inferior a 24 anos; de 6% para idades compreendidas entre os 25 e os 44 anos; de 15% no grupo etário dos 45 aos 65 anos e maior que 50% para indivíduos com idade superior a 65 anos (....., [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_07a/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/)).

A etiologia do agente causador da SRA foi só encontrada em Março de 2003 e o agente foi identificado como sendo um vírus corona. Os primeiros focos da doença ocorreram num hotel e em prédios residenciais de Hong Kong e revelaram uma tendência para uma rápida propagação do vírus. A taxa de ataque no acesso pode atingir os 50%. O vírus propaga-se predominantemente através de gotículas provenientes da respiração ou através de contacto directo ou indirecto com a pessoa infectada. O vírus surge também nas fezes e na urina. Médicos, enfermeiros e outro pessoal hospitalar estão entre a população de risco para a doença.

Na ausência de terapêutica eficaz ou de uma vacina, o controlo da doença irá depender de uma rápida identificação dos casos e da correcta aplicação de medidas de prevenção da propagação do vírus, estas medidas incluem o isolamento dos casos suspeitos e identificação daqueles que com eles contactaram. A implementação destas medidas tem prevenido uma eventual propagação desta doença a partir dos países afectados.

Actualmente o regime de tratamento mais eficaz para a SRA ainda está a ser debatido. Os indivíduos que apresentam uma progressiva degradação do seu estado de saúde necessitam de tratamento de suporte e intensivo. A utilização de imunomoduladores como os corticoesteróides, poderá revelar-se útil.



## 1. Evolução temporal

(Traduzido por: Ana Lorena Machado)

### Novembro 16, 2002

Os primeiros casos da SRA apareceram na província de Guangdong no sul da China.

### Fevereiro 14, 2003

Uma pequena notícia no *Weekly Epidemiological Record* refere 305 casos e 5 mortes confirmadas por uma síndrome respiratória aguda ainda desconhecida. Estes relatos referem-se ao período entre 16 de Novembro e 9 de Fevereiro de 2003 na província de Guangdong, na China. (WER 7/2003) A nova doença propagou-se aos co-habitantes do domicílio e aos profissionais de saúde. O Ministro da Saúde Chinês informa a OMS que o surto em Guangdong é clinicamente compatível com a pneumonia atípica. Mais investigações excluem o antrax, praga pulmonar, leptospirose e febre hemorrágica.

Apenas no fim de Fevereiro, o Ministério da Saúde chinês se pronuncia, declarando que o agente causador desta pneumonia atípica seria provavelmente a *Chlamydia pneumoniae*. (WER 9/2003)

### Fevereiro 21

Um médico de 65 anos da província de Guangdong ocupa um quarto no 9º andar do hotel Metrópole em Hong Kong. Ele tinha tratado doentes com pneumonia atípica antes da sua partida e à chegada a Hong Kong apresenta sintomas. Infecta pelo menos outros 12 hóspedes e visitantes do 9º andar do hotel. ([WHO.SARS:Status of the Outbreak](#))

### Fevereiro 26

Novos relatos de uma nova forma de pneumonia grave vieram a partir de Hong Kong e do Vietname. O primeiro caso conhecido no Vietname, ocorreu num doente de meia idade que foi admitido no hospital de Hanoi apresentando febre alta, tosse seca, mialgia e dor de garganta moderada. Após a admissão deste doente, aproximadamente 20 funcionários do hospital ficaram doentes e apresentavam sintomas similares. Nalguns casos os sintomas evoluíram para uma pneumonia bilateral e progrediram para um quadro de insuficiência respiratória aguda.

### Fevereiro 28

O Dr Carlo Urbani, um funcionário da OMS no Vietname fica alarmado com os casos de pneumonia atípica num hospital francês, onde presta assistência. Está preocupado com a possibilidade de estar perante a gripe aviária, notificando o centro regional da OMS para o Pacífico Ocidental.

### Março 10

No Hospital *Prince of Wales*, em Hong Kong, 18 funcionários declararam-se doentes. Em poucas horas mais de 50 profissionais de saúde do hospital foram identificados como tendo tido um episódio febril nos últimos dias. No dia 11 de

Março, 23 destes profissionais foram admitidos no hospital para observação, apenas como medida de precaução. Oito destes doentes apresentavam sinais radiológicos de pneumonia (Lee et al.).

A origem da doença, tanto em Hanoi como em Hong Kong, estaria aparentemente confinada ao meio hospitalar. Assim o pessoal médico e hospitalar seria o que estaria em maior risco.

A nova síndrome passou a ser designada por Síndrome Respiratória Aguda ou SRA.

### **Março 12**

A OMS emite um alerta de saúde global sobre uma grave pneumonia atípica após relatos de acumulação de casos entre o pessoal hospitalar de Hanoi e Hong Kong.

### **Março 14**

O Ministério da Saúde de Singapura relata 3 casos de pneumonia atípica, incluindo uma antiga hospedeira de bordo que tinha estado no hotel em Hong Kong. O rastreio dos contactos irá depois ligar a sua doença a mais de 100 casos da SRA, em Singapura. (MMWR 52:405-11)

### **Março 15**

A OMS emite um alerta de saúde global sobre uma misteriosa pneumonia, o alerta é novamente emitido 3 dias depois, após terem sido identificados também casos em Singapura e no Canadá. Este alerta incluía um aviso de emergência a todos os viajantes, aos profissionais de saúde e às autoridades de saúde, aconselhando a todos os que se desloquem às áreas afectadas para vigiarem o aparecimento de sinais ou sintomas, durante um período de até 10 dias, após o regresso ([http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_03\\_15/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/)).

### **Março 17**

A OMS solicita a 11 laboratórios de referência em 9 países que se juntem numa rede de pesquisa internacional para o estudo da etiologia da SRA e para desenvolverem simultaneamente, um teste de diagnóstico para a doença.

Esta rede permitiria partilhar, em tempo útil, a informação e os resultados da investigação nos diversos centros

(<http://www.who.int/csr/sarsproject/en/>).

Usufruindo da segurança do *website* da OMS, os investigadores podem então visualizar: imagens de microscópio electrónico do vírus, sequências do material genético para identificação do vírus, amostras retiradas de doentes e de tecidos afectados (*postmortem*). Amostras clínicas de um doente podem então ser analisadas paralelamente, pelos vários laboratórios e os resultados partilhados em tempo real. O objectivo principal é pois, a identificação do agente e o desenvolvimento de um teste de diagnóstico eficaz.

### **Março 19**

Uma semana após a emissão do alerta global, a OMS publica uma nova informação onde faz a actualização da situação: o insucesso na detecção do

agente causador da doença respiratória sugere que se possa estar perante um novo agente patogénico.

### **Março 21**

O *Center for Diseases Control* (CDC) em Atlanta publica uma descrição preliminar do vírus da SRA

(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a5.htm>).

### **Março 24**

Os investigadores do CDC e de Hong Kong anunciam terem isolado em doentes com SRA, um novo vírus corona.

(<http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm>)

Em poucos dias as sequências do gene da polimerase deste vírus corona são comparadas com as de estirpes conhecidas, fica então demonstrado que o vírus é diferente de todos os agentes patogénicos humanos conhecidos. Foram também avaliados amostras do soro de várias pessoas contaminadas, no intuito de detectar os anticorpos para o novo vírus corona; a seroconversão foi documentada em vários doentes quer na fase aguda quer na fase de convalescença.

### **Março 26**

A primeira “grand rounds” global sobre as características e o tratamento da SRA é conduzida pela OMS. A reunião electrónica congrega 80 médicos de 13 países; um resumo das conclusões desta reunião é posto à disposição na página electrónica do *site* da OMS

(<http://www.who.int/csr/SRA/cliniciansconference/en/>)

### **Março 28**

Os resultados da investigação conduzida pela CDC numa pequena população de 12 doentes consegue estabelecer um elo de ligação com um médico, vindo do sul da China, que terá chegado a Hong Kong em 21 de Fevereiro de 2003 e ficou hospedado num hotel da cidade.

(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>)

### **Março 30**

Em Hong Kong, onde se regista um aumento progressivo no número de novos casos, sobretudo registados numa zona residencial de Hong Kong com prédios de 35 andares, onde habitam cerca de 15000 pessoas.

O Ministério da Saúde lança uma ordem de isolamento (quarentena) de forma a evitar a propagação da doença. Esta ordem de isolamento abrange apenas os doentes residentes num bloco de apartamentos (Bloco E dos *Amoy Garden*) obrigando-os a permanecerem nos seus apartamentos, até ao dia 9 de Abril. Posteriormente os habitantes deste bloco de apartamentos foram levados para o isolamento numa zona rural, durante 10 dias.

### **Março 31**

O *New England Journal of Medicine* publica no seu *website* dois artigos sobre os *clusters* de doentes infectados com SRA em Hong Kong e Toronto (Tsang, Poutanen).

#### **Abril 2**

A OMS recomenda às pessoas que tencionam viajar para Hong Kong ou para a província de Guangdong, na China, o adiamento destas viagens ou a sua limitação ao absolutamente necessário.

([http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_02/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_02/en/))

O *WHO's Weekly Epidemiological Record* publica uma nova Definição de Caso e recomenda medidas para prevenir a propagação mundial da SRA propondo a implementação de um plano de vigilância global. (ver em <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7814pdf>, que inclui um formulário para notificação de novos casos).

A OMS recomenda também às autoridades de saúde aeroportuárias e portuárias das zonas afectadas, um rastreio aos passageiros que pretendam viajar. Simultaneamente a OMS prepara a emissão de normas para o controlo de casos suspeitos detectados durante os vôos, para a desinfeção do aparelho que transportou o caso suspeito e vigilância dos passageiros que tenham estado em contacto com o caso suspeito, durante o vôo. Embora estas normas sejam ainda apenas direccionadas para as viagens aéreas, os mesmos procedimentos são recomendados para as viagens internacionais efectuadas por via rodoviária, férrea ou por mar e que sejam feitas a partir das zonas afectadas .

#### **Abril 8-10**

Três grupos de pesquisa publicam resultados que apontam para um novo vírus corona como o agente provável da SRA (Peiris, Drosten, Ksiazek).

Usando testes serológicos e a *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) específica para o vírus, um dos grupos de investigação descobriu que num grupo de 50 doentes, 45 apresentavam sinais de infecção pelo vírus (mas nenhum nos grupos de controlo) (Peiris).

O exame das culturas através de microscopia electrónica, revela características ultra-estruturais específicas dos vírus corona.

Com o diagnóstico específico por *primers* de RT-PCR, foram identificadas sequências de nucleótidos idênticas em 12 doentes oriundos de diferentes localizações; esta descoberta é consistente com um surto da doença a partir de um ponto de origem (Ksiazek). Uma elevada concentração de RNA viral é encontrada na SRA dos doentes analisados (Drosten).

#### **Abril 12**

Investigadores canadianos anunciam terem identificado com sucesso, a primeira sequência do genoma do vírus corona responsável pela epidemia global da SRA. Cientistas do CDC confirmam este anúncio. A nova sequência contém 29.727 nucleótidos que se adequam bem, às estruturas de RNA dos vírus corona já conhecidos. Estes resultados surgiram 12 dias após uma equipa de 12 cientistas , ajudada por numerosos técnicos, terem investigado continuamente o crescimento celular em culturas obtidas a partir de células da garganta de um doente com SRA. Nestas culturas utilizaram-se células Vero

(células de rim do macaco verde africano), para reproduzir o ácido ribonucleíco do vírus corona responsável pela doença. (ver comunicado de imprensa (<http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030414.htm>))

### **Abril 16**

A OMS anuncia que um novo agente patogénico, membro da família dos vírus corona e nunca anteriormente identificado em seres humanos, é a causa da SRA.

Para comprovar a relação causal entre o novo vírus e a SRA, os cientistas tiveram que recorrer aos postulados de Koch, segundo os quais um agente patogénico terá que cumprir as quatro condições seguintes: o mesmo agente tem que ser identificado em todos os casos da doença, tem que ser possível fazer o isolamento do agente a partir do hospedeiro e semeá-lo num meio de cultura apropriado, deve poder reproduzir-se e originar a doença quando inoculado num hospedeiro susceptível e deve poder ser isolado a partir do hospedeiro experimental previamente inoculado.

([http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_16/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_16/en/))

Para confirmar se este vírus é efectivamente o responsável pela nova doença, cientistas da Universidade *Erasmus* em Roterdão, na Holanda, recorreram à experimentação animal, infectando macacos com o novo agente isolado. Observaram posteriormente que o vírus causava os mesmos sintomas – tosse, febre, dificuldade respiratória – que ocorriam nos seres humanos com SRA. Estes resultados vêm então também corroborar a tese de que este novo vírus seria o agente causal da doença.

A descoberta da etiologia da SRA foi efectuada com uma rapidez sem precedentes – ocorreu apenas um mês após a OMS ter detectado a doença – e só foi possível mediante a união de esforços de trabalho e de colaboração de 13 laboratórios de investigação, provenientes de 10 países diferentes.

### **Abril 20**

O governo chinês admite que o número de casos da SRA no país, poderá ser várias vezes superior ao que tinha sido inicialmente foi declarado. A cidade de Pequim tem agora 339 casos da SRA confirmados e 402 casos suspeitos. No entanto apenas 10 dias antes, o ministro da saúde chinês Zhang Wenkang revelou existirem apenas 22 casos confirmados em Pequim.

As autoridades optaram por ordenar o encerramento das escolas e impôr medidas de quarentena restritivas. Muito preocupante é o alastramento da doença no interior do território chinês, onde se sabe existirem poucos recursos médicos.

Após a identificação de um grupo de doentes entre os trabalhadores de um grande mercado de Singapura, este é encerrado durante 15 dias e os vendedores colocados em quarentena domiciliária.

### **Abril 23**

A OMS alargou os seus avisos aos viajantes, a Pequim, à província de Shanxi na China, e a Toronto no Canadá, recomendando às pessoas que planeiam viajar para estas áreas que considerem a possibilidade de adiar estas viagens ou limitá-las ao estritamente necessário.

([http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_23/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/))

#### **Abril 25**

Surtos em Hanoi, Hong Kong, Singapura e Toronto demonstram que se está a atingir uma situação de pico.

#### **Abril 27**

Cerca de 3000 casos da SRA foram identificados na China. O país viu-se obrigado a fechar os teatros, cafés, discotecas e outros locais recreativos, cerimónias religiosas, como os casamentos, foram suspensas de modo a evitar a reunião de muitas pessoas num único local, o que facilitaria a propagação da doença.

Em Pequim, aproximadamente 7000 operários da construção civil trabalham ininterruptamente na construção de um hospital com 1000 camas, destinado exclusivamente ao tratamento de doentes com SRA.

#### **Abril 29**

O primeiro relatório sobre o estudo da SRA em crianças foi publicado na revista *Lancet* (Hon). O estudo constata que, a doença se desenvolve nas crianças de uma forma menos agressiva do que nos adolescentes e nos adultos.

#### **Maio 1**

O genoma completo do vírus SRA é publicado por dois grupos na *Science* (Marra, Rota).

#### **Maio 2**

O hospital de Xiaotangshan abriu as suas portas a 156 doentes com SRA provenientes de 15 hospitais da zona de Pequim. Este hospital foi construído por 7000 trabalhadores em apenas 7 dias.

Taiwan, país com um rápido desenvolvimento do surto, revela hoje uma contagem cumulativa de 100 casos prováveis da SRA, mais 11 casos do que no dia anterior. Foram identificados 8 mortes devidas a SRA em Taiwan.

#### **Maio 4**

Cientistas que trabalham em colaboração com a rede de laboratórios montada pela OMS, revelaram que o vírus pode sobreviver durante 48 horas em superfícies de plástico, depois de secas, 2 dias nas fezes, e 24 horas na urina de um doente infectado. O vírus pode ainda sobreviver durante 4 dias nas fezes de doentes com diarreia. (WHO update 47).

#### **Maio 7**

A OMS revê a sua estimativa inicial para a taxa de mortalidade da SRA. É agora estimada uma taxa que pode ir de 0% a 50% dependendo do grupo etário afectado, com uma mortalidade global de 14-15%. Com base em novos dados a taxa de mortalidade estimada é de menos de 1% em pessoas com

menos de 24 anos, 6% no grupo etário dos 25 a 44 anos, 15% em indivíduos com 45 a 64 anos e superior a 50% para o grupo com mais de 65 anos (Donnelly, WHO update 49).

### **Maio 8**

A OMS estende o seu alerta para as viagens, relacionado com a SRA às seguintes áreas da China: Tianjin, Mongólia interior, e Taipei em Taiwan (no sentido de serem adiadas todas as viagens excepto as absolutamente necessárias (WHO update 50).

### **Maio 9**

É publicado o primeiro estudo prospectivo sobre a SRA (Peiris et al., <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>).

### **Maio 20**

Em Taiwan, numa semana, mais de 150 médicos e enfermeiros despedem-se de vários hospitais, devido ao receio de contraírem SRA. Nove hospitais principais foram total ou parcialmente encerrados.

### **Maio 22**

As autoridades sanitárias do Canadá informam a OMS de um grupo de 5 casos de doença respiratória associada a um único hospital de Toronto. Este é o segundo surto da SRA, em Toronto.

### **Maio 23**

A OMS retira a sua recomendação de adiamento de viagens a Hong Kong e à província de Guangdong na China. ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_05\\_23/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_05_23/en/)).

### **Maio 23**

Equipas de pesquisa em Hong Kong e Shenzhen anunciam que detectaram vários vírus corona muito aparentados com o vírus corona da SRA em espécies animais nos mercados do sul da China. Civetas, texugos e furões chineses são animais selvagens tradicionalmente considerados iguarias e vendidos para consumo humano nos mercados do sul da China. ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_05\\_23b/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_05_23b/en/))

### **Maio 23**

Dois estudos estabelecem o potencial epidémico da SRA, e a eficácia das medidas de controlo. A sua principal mensagem é que o vírus da SRA é suficientemente transmissível para causar uma grande epidemia se não for detectado, mas não é tão contagioso que não possa ser controlado através de boas medidas básicas de saúde pública. (Lipsitch, Riley).

### **Maio 31**

Singapura é removida da lista de áreas com casos de transmissão recente da SRA devido ao período de 20 dias (duas vezes o período máximo de incubação) desde o isolamento ou morte do último caso da SRA, sugerindo o fim da cadeia de transmissão da doença.

### **Maio 31**

Toronto volta à lista da OMS após relatar 26 novos casos suspeitos e 8 prováveis da doença relacionados com 4 hospitais de Toronto.

### **Junho 6**

No segundo surto da SRA em Ontário, Canadá, foram relatados 82 casos.

### **Junho 13**

A OMS remove a sua recomendação de precaução para viajantes às zonas de Hebei, Mongólia Interior, Shanxi e Tianjin, na China.

Para além disso a OMS remove Guangdong, Hebei, Hubei, Mongólia interior, Jilin, Jiangsu, Shaanxi, Shanxi e Tianjin da lista de áreas com transmissão local recente.

### **Junho 17**

A OMS remove Taiwan da lista de áreas que os viajantes devem evitar. Devido a um grande avanço na detecção de caso, controlo da infecção, rastreio e seguimento dos contactos, o que levou a uma queda abrupta no número diário de novos casos.

### **Junho 21**

Um estudo por [Rainer et al.](#) sugere que as directrizes da OMS para o diagnóstico de casos suspeitos da SRA, possam não ser suficientemente sensíveis para detectar doentes, antes da sua admissão no hospital. O seguimento diário, avaliação de sintomas sistémicos não respiratórios e radiografia do torax seriam melhores ferramentas de rastreio. (ver capítulo 5 : Prevenção)

### **Junho 23**

A OMS remove Hong Kong da lista de áreas afectadas pela transmissão local da SRA ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_06\\_23/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_06_23/en/)).

### **Junho 24**

A OMS remove Pequim da lista de áreas afectadas pela transmissão local e retira também a sua recomendação aos viajantes, ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_06\\_24/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_06_24/en/)).

### **Julho 2**

A OMS remove Toronto da lista de áreas afectadas pela transmissão local. ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_02/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_02/en/)).

### **Julho 5**

A OMS remove Taiwan da lista de áreas afectadas pela transmissão local. ([http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_05/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/)).



## Referências bibliográficas

1. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
2. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
3. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
4. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
5. Drazen JM. Case Clusters of the Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348:e6-7. Published online Mar 31, 2003. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030062v2.pdf>
6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
7. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; 300:1884-5. Published online May 23, 2003.
8. Gerberding JL. Faster, but Fast Enough? Responding to the Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:2030-1. Published online Apr 02, 2003. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030067v1.pdf>
9. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. New Eng J Med 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
11. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003;348:1986-94. Published online Apr 07, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
12. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300:1966-70. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
13. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. Science 2003; 300:1399-404. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>
14. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361: 1319-1325. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12711465>

15. Peiris J, Chu CM, Cheng C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003, 361:1767-72. Published online May 9, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art443\\_2web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art443_2web.pdf)
16. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
17. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354-8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
18. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300:1961-6. Published online May 23, 2003.
19. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030666v3.pdf>
21. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003. [http://www.who.int/csr/media/sars\\_wha.pdf](http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf)
22. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 41. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_03\\_12/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/)
23. WHO, WER 9/2003. Acute respiratory syndrome, China - Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 57. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_03\\_12/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/)
24. WHO, WER 11/2003. Acute respiratory syndrome - China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 73-74. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>
25. WHO, WER 15/2003. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 121-122. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>
26. WHO Update 15: Situation in Hong Kong, activities of WHO team in China. March 31. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_03\\_31/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_31/en/)
27. WHO Update 47: Studies of SARS virus survival, situation in China. May 5. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_05/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_05/en/)
28. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_29/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/)
29. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_07a/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/)
30. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated? [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_19/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en)

31. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_24/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en)
32. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_07\\_01/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en)
33. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_07\\_02/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en)
34. WHO Update 95. Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_04/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/)
35. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_05/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/)

## 2. Virologia

Wolfgang Preiser, Christian Drosten

(Traduzido por: Cristina Castilho e Cunha)

A síndrome respiratória aguda (SRA) deve-se a uma infecção por um novo vírus corona que foi identificado pela primeira vez por pesquisadores em Hong Kong, EUA e Alemanha (Ksiazek, Drosten, Peiris 2003<sup>a</sup>, Poutanen). O vírus foi provisoriamente designado por vírus corona associado à SRA (SRA-CoV).

### Descoberta do vírus da SRA

#### Pesquisa Inicial

Suspeitou-se que a epidemia de pneumonia atípica grave, observada na província chinesa de Guangdong e em [notificada internacionalmente no dia 11 de Fevereiro de 2003](#), estaria relacionada com um novo vírus influenza emergente; em 19 de Fevereiro de 2003, os investigadores isolaram um vírus influenza A aviário (H5N1) numa criança de Hong Kong. Este vírus era semelhante ao vírus influenza, cujos hospedeiros são aves e que causou um surto em seres humanos em Hong Kong, no ano de 1997, e eram esperados novos surtos, causados por estirpes semelhantes. Contudo, a “gripe” das aves, possivelmente com origem em aves de aviário, foi rapidamente excluída como a causa da nova doença denominada Síndrome Aguda Respiratória (SRA).

As investigações centraram-se em membros da família *Paramyxoviridae*, após terem sido encontradas partículas do tipo paramixovírus, em amostras respiratórias de doentes de Hong Kong e de Frankfurt am Main, com utilização de microscopia electrónica. Outras investigações demonstraram que o metapneumovírus humano (hMPV; van den Hoogen) estava presente num número substancial, mas não em todos, os doentes com SRA notificados à época. Estes resultados não foram confirmados, por outros testes.

Praticamente em simultâneo, a China notificou a detecção, por microscopia electrónica, de organismos tipo *Chlamydia* em doentes que haviam morrido por pneumonia atípica durante o surto de Guangdong. Novamente, esta descoberta não pode ser confirmada em doentes com SRA, noutros países, por outros laboratórios, embora tenha sido detectada uma infecção concomitante por *Chlamydia* no doente index, do surto em Frankfurt am Main (Drosten).

A 17 de Março de 2003, a OMS convocou 11 laboratórios em 9 países para formar uma rede de investigação multicêntrica sobre a etiologia da SRA e para simultaneamente desenvolver um teste de diagnóstico (<http://www.who.int/csr/sars/project/en/>). As instituições membro desta rede, comunicaram regularmente por conferência telefónica (inicialmente numa base diária) e através de um *website* seguro. Trocaram dados, amostras e reagentes para facilitar e acelerar a investigação sobre a etiologia da SRA ([WHO Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome \(SARS\) Diagnosis](#)).

## A Descoberta

O agente etiológico da Síndrome Respiratória Aguda (SRA) é um vírus corona, identificado na terceira semana de Março de 2003, quando laboratórios de Hong Kong, Alemanha e EUA encontraram evidência de um novo vírus corona em doentes com SRA. A evidência incluiu isolamento em cultura celular, demonstração por microscopia electrónica, demonstração de sequências genómicas específicas por *polymerase chain reaction* (PCR) e por tecnologia *microarray*, bem como por testes de anticorpos imunofluorescentes indirectos (Ksiazek, Drosten, Peiris).

Três semanas depois, a 16 de Abril de 2003, após uma reunião dos laboratórios colaboradores em Genebra, a OMS anunciou oficialmente que este novo vírus corona, nunca antes encontrado em animais ou seres humanos, era a causa da SRA. Este anúncio veio depois dos então já, 13 laboratórios participantes de 10 países, terem demonstrado que o novo vírus corona cumpria os 4 postulados de Koch, necessários para provar a causalidade da doença:

- agente patogénico pode ser encontrado em todos os casos da doença
- deve ser isolado a partir do hospedeiro e crescer em cultura pura
- deve reproduzir a doença original quando introduzido num hospedeiro susceptível
- deve poder ser isolado a partir do hospedeiro experimental.

A prova destes dois últimos requisitos foi facultada após a inoculação de macacos *cinomolgos* (*Macaca fascicularis*) com células Vero, onde o vírus foi cultivado e que tinham sido previamente isoladas de um caso fatal da SRA. A infecção causou uma pneumonia intersticial semelhante à SRA, e o vírus foi isolado no nariz e faringe dos macacos. Tal como mostra a RT-PCR e o isolamento viral. O vírus isolado era idêntico ao inoculado (Fouchier).

## Coronaviridae

Os vírus corona (ordem Nidovirales, família *Coronaviridae*, género Vírus corona) são membros de uma família de vírus com cadeias positivas de RNA, com envelope e de grande dimensão, que se replicam no citoplasma das células do hospedeiro animal (Sidell).

Os genomas dos vírus corona têm comprimentos desde, 27 até 32 kb, sendo os maiores de todos os vírus RNA. Os viriões medem entre cerca de 100 a 140 nm de diâmetro. A maioria mas não todas as partículas virais, apresentam projecções superficiais características que dão origem ao nome (corona do latim coroa). Estas espículas aumentam mais 20 nanómetros, a partir da superfície.

A família *Coronaviridae* foi dividida em três grupos, originalmente baseado na reactividade cruzada serológica, mas mais recentemente baseia-se na homologia da sequência genómica (ver base de dados online: [ICTVdB](http://ICTVdB)): o grupo

1 (ex: gastroenterite viral transmissível porcina, hepatite viral murina, peritonite infecciosa viral felina e bronquite infecciosa viral aviária HCoV-229E) e 2 ((bovino, hepatite murina, vírus da sialodacrioadenite dos ratos, HCoV-OC43) contém vírus de mamíferos enquanto o grupo três contém apenas vírus aviários (bronquite infecciosa aviária, vírus corona do peru)

Nos animais, os vírus corona podem originar infecções respiratórias, entéricas ou neurológicas, altamente virulentas, bem como hepatites, causando epizootias de infecções respiratórias e/ou gastroenterites com períodos de incubação curtos (2-7 dias), tal como os encontrados na SRA (Holmes). Os vírus corona, geralmente, são altamente espécie-específicos. Em hospedeiros imunocompetentes, a infecção origina anticorpos neutralizantes e respostas imunitárias mediadas por células, que matam as células infectadas.

Vários vírus corona podem causar doenças sistêmicas fatais em animais, incluindo vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV), o vírus da encefalomielite hemaglutinante (HEV) dos porcos, e algumas estirpes do vírus da bronquite infecciosa aviária (IBV) e o vírus da hepatite murina (MHV). Estes vírus corona podem multiplicar-se no fígado, pulmão, rim, intestinos, baço, cérebro, medula espinal, retina e outros tecidos (Holmes). Os vírus corona podem causar doenças com impacto económico, em animais domésticos.

Os vírus corona humanos (HCoVs), previamente, eram apenas associados a doenças ligeiras. Situam-se no grupo 1 (HCoV-229E) e no grupo 2 (HCoV-OC43) e são a maior causa de doenças respiratórias ligeiras (Makela). Ocasionalmente, podem ser responsáveis por infecções graves do tracto respiratório inferior em crianças e em adultos e por enterocolites necrosantes em recém-nascidos (McIntosh, El-Sahly, Folz, Sizun). Os vírus corona humanos conhecidos são capazes de sobreviver em superfícies ambientais até 3 horas (Sizu). Os vírus corona podem ser transmitidos por contacto inter-pessoal até de gotículas, contaminação das mãos, fomites e aerossóis de pequenas partículas (Ijaz)

O CoV relacionado com a SRA parece ser o primeiro vírus corona a causar doença grave em seres humanos, com regularidade.

## **SRA-CoV**

### **Sequência genómica**

Em Abril de 2003, um grupo de investigadores canadianos do Michael Smith Genome Sciences Centre em Vancouver, na Columbia Britânica, e o National Microbiology Laboratory em Winnipeg, Manitoba, foram os primeiros a completar a sequência genómica do novo vírus corona (Marra), seguidos dois dias mais tarde pelos colegas do CDC (Rota).

Os dados da sequência genómica do SRA-CoV revelaram que o novo agente não pertencia a nenhum dos grupos conhecidos de vírus corona, incluindo os dois vírus corona humanos, HCoV-OC43 e o HCoV-229E (Drosten, Peiris, Marra, Rota), com os quais apenas moderadamente, está relacionado.

O genoma do SRA-CoV parece estar equidistante de todos os outros vírus corona conhecidos, os mais aproximados são os vírus corona de murino, bovino, porcino e humano do grupo 2 e os vírus corona das aves IBV do grupo 1.

Para *links* aos dados de sequência mais recentes e publicações, ver a *web page* do NCBI,

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/sars/sars.html>)

Foi proposto que um novo vírus pertencesse a uma quarta linhagem de vírus corona (grupo 4, [Marra](#)). A análise da sequência do SRA-CoV parece ser consistente com a hipótese de se tratar de um vírus animal do qual se desconhece o hospedeiro habitual e que recentemente desenvolveu capacidade de infectar humanos ou tornou-se capaz de cruzar as barreiras inter-espécies ([Ludwig](#)).

O genoma mostra que o SRA-CoV não é uma mutação de um vírus corona nem uma recombinação entre vírus corona já conhecidos.

Há medida que os vírus passam para os humanos, o SRA-CoV manteve aparentemente o seu genótipo consensual, parecendo bem adaptado ao hospedeiro humano ([Ruan](#)).

## Morfologia

A microscopia electrónica de transmissão, com coloração negativa, utilizada em amostras de doentes e sobrenadantes de culturas celulares revela partículas pleomórficas do tipo vírus corona, com envelope e diâmetros entre 60 e 130 nm. ([Ksiazek, Peiris](#)).

A examinação de células infectadas por microscopia electrónica de secção fina, mostra partículas do tipo vírus corona, nos vacúolos ligados à membrana citoplasmática e nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso. As partículas extra-celulares acumulam-se em grandes agrupamentos e são frequentemente observadas a rodear a superfície da membrana plasmática ([MMWR 2003;52:241-248](#)).

## Organização

O genoma do SRA-CoV contém cinco *open reading frames* principais que codificam a poliproteína replicase; as espículas (S), o envelope (E), glicoproteínas da membrana (M); e a nucleocápside proteica (N).

A principal função da proteína S é ligar-se a receptores celulares específicos da espécie hospedeira e despoletar a fusão entre o envelope viral e a membrana celular. Muitas das especificidades das espécies na infecção inicial dependem destas interações específicas com o receptor, para além disso a proteína S mostrou ser um factor de virulência em muitos vírus corona diferentes.

Finalmente a proteína S é o principal antígeno viral que suscita o aparecimento de anticorpos neutralizantes, no hospedeiro.

A proteína M é o principal componente do envelope do virião. É o principal determinante da sua morfogénese, seleccionando proteínas S para incorporação no virião durante a formação viral. Há evidências que sugerem que a proteína M também selecciona o genoma que é incorporado no virião. Uma característica notável relativa à síntese do RNA dos vírus corona é a alta taxa de recombinação RNA-RNA.

## Detecção

O SRA-CoV foi detectado em múltiplas amostras, incluindo extractos de tecido pulmonar e renal, por isolamento viral ou por PCR; amostras de lavagem bronco-alveolar por microscopia electrónica e por PCR; amostras de expectoração ou aspirado, recolha de exsudado ou lavagem do tracto respiratório superior, por PCR ou isolamento. (Ksiazek, Drosten)

Na expectoração foram encontradas, concentrações elevadas de RNA viral, até 100 milhões de moléculas por mililitro. Também foi detectado RNA viral nos aspirados nasofaríngeos, 32% inicialmente e 68% ao 14º dia (Peiris 2003b). Nas fezes o RNA viral foi detectado em 97% dos doentes duas semanas após a instalação da doença. 42% das amostras de urina também foram positivas para o teste de detecção de RNA viral. (Peiris 2003b).

O RNA viral também pode ser detectado em muito baixas concentrações no plasma durante a fase aguda e nas fezes no fim do período de convalescência, sugerindo que o vírus permaneça nas fezes por longos períodos de tempo.

## Estabilidade e Resistência

Está-se a trabalhar na avaliação da estabilidade do SRA-CoV e da sua resistência contra vários factores ambientais e desinfectantes.

Os resultados preliminares, obtidos por membros da rede de colaboração multicêntrica da OMS (ver: [http://www.who.int/csr/sars/survival\\_2003\\_05\\_04/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html)), mostram que o vírus é estável nas fezes e na urina à temperatura ambiente, durante pelo menos 1-2 dias. A estabilidade parece ser superior nas fezes, de doentes com diarreia (o pH é mais elevado do que o valor normal).

Nos sobrenadantes de culturas celulares infectadas, observa-se apenas uma redução mínima na concentração viral, depois de 21 dias a 4°C e a -80°C. Após 48 horas à temperatura ambiente, a concentração viral reduz-se em apenas um log, o que indica que o vírus é mais estável do que os outros vírus corona humanos conhecidos, nestas condições. Contudo o aquecimento a 56°C, inactiva o SRA-CoV, de modo relativamente rápido- Mais ainda, o agente perde o seu poder infectante, após exposição a diferentes desinfectantes e fixadores, normalmente utilizados.



## Hospedeiro natural

Equipas de pesquisa em Hong Kong e Shenzhen detectaram vários vírus corona geneticamente relacionados com o SRA-CoV em animais obtidos no mercado do sul da China, que vendia animais selvagens para consumo humano. Eles encontraram o vírus em civetas (*paguma larvata*), bem como noutras espécies animais.

Todos os seis civetas incluídos no estudo eram portadores do SRA-CoV, que foram isolados em culturas celulares ou detectados por uma técnica molecular de PCR. O soro destes animais também inibia o crescimento da SRA-CoV isolado em humanos. Vice-versa, o soro humano de doentes com SRA inibia o crescimento do SRA isolado destes animais.

A sequenciação dos vírus isolados destes animais demonstrou que, com a excepção de uma pequena sequência adicional os vírus eram idênticos ao vírus SRA humano ([Enserink](#)).

O estudo forneceu a primeira indicação de que o vírus SRA existe fora de um hospedeiro humano. Contudo, actualmente, não existem evidências de que estas espécies de animais selvagens tenham um papel significativo na epidemiologia dos surtos da SRA.

Os civetas vendidos nos mercados chineses nascem selvagens e são depois capturados e criados em quintas. Podem por isso, ter adquirido o vírus de um outro animal selvagem. Mais pesquisas são necessárias antes de se obter conclusões sólidas ([WHO update 64, 23 de Maio de 2003](#))

## Agentes Anti-virais e Vacinas

### Agentes anti-virais

Estão a ser efectuados esforços, por parte de várias instituições para averiguar quais os potenciais agentes anti-SRA-CoV *in vitro*. A Ribavirina é um agente de “largo espectro” que é activo contra vários vírus RNA ([Tam](#)) e que foi utilizado na clínica, em vários doentes com SRA, mas parece não ter eficácia *in vitro*.

Recentemente a glicirrizina, um composto encontrado em raízes de licorice demonstrou ter um boa actividade *in vitro* contra o SRA-CoV ([Cinatl](#))

Outras pesquisas incluem análises fisico-químicas detalhadas das proteínas do SRA-CoV, que permitirão o desenvolvimento de novos compostos através do delineamento de fármacos específicos ([Anand](#)).

### Vacinas

Não há actualmente vacinas veterinárias comercializadas, que previnam infecções respiratórias pelos vírus corona, à excepção da bronquite infecciosa das galinhas.

Embora não se possa esperar que exista uma vacina eficaz, disponível para breve, tanto a relativa facilidade de propagação do SRA-CoV *in vitro*, como a disponibilidade de vacinas contra os vírus corona animais, tal como a gastroenterite viral porcina transmissível, a peritonite infecciosa viral felina e a bronquite infecciosa viral aviária, são encorajantes.

A proteína S é geralmente um bom alvo para vacinas, porque faz aumentar o nível de anticorpos neutralizantes.

A aparente estabilidade genética do SRA-CoV é certamente encorajadora no sentido do desenvolvimento de uma vacina (Brown). De notar no entanto que em infecções experimentais com o vírus corona humano 229E, a infecção não gerou uma imunidade a longo prazo. Do mesmo modo, vários vírus corona animais podem causar reinfecções, indicando que a imunidade a longo prazo é difícil de obter. No entanto, as reinfecções aparentam ser geralmente ligeiras ou sub-clínicas.

## Resumo

A descoberta do vírus corona associado à SRA foi o resultado de um exercício de colaboração sem precedentes à escala global, coordenado pela OMS. O sucesso rápido desta abordagem, resultou de um esforço de colaboração - mais do que de uma abordagem competitiva - de investigadores laboratoriais de grande nível, que utilizaram todas as técnicas disponíveis, desde cultura celular, passando pela microscopia electrónica (Hazelton, Gelderblom) até às técnicas moleculares, para conseguir identificar um novo agente. Demonstrou como um esforço extraordinariamente bem organizado, pode ser capaz de enfrentar a ameaça das doenças infecciosas emergentes, no século XXI.

O controlo da epidemia da SRA vai requerer o desenvolvimento de testes de diagnóstico fiáveis, para diagnosticar os doentes e monitorizar o seu alastramento, bem como de vacinas e de compostos anti-virais, para prevenir ou tratar esta doença (Breiman). As vacinas são bem sucedidas na prevenção das infecções por vírus corona em animais, e o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra esta doença é uma possibilidade realista. Contudo, a vacinação contra os vírus corona em animais, não é uniformemente bem sucedida. Como para o desenvolvimento de qualquer vacina, é necessário tempo. Os modelos animais adequados, têm de demonstrar eficácia e será necessário tempo, para conseguir demonstrar a segurança da nova vacina, em seres humanos.

Com a disponibilização de diferentes métodos laboratoriais, estão actualmente a ser investigadas várias questões de grande importância e com carácter urgente, relacionadas com a história natural do vírus corona associado à SRA:

- Qual é a origem do SRA-CoV? Qual é o reservatório animal, se existir? Esta transmissão inter-espécies, para os seres humanos foi um evento singular ou há re-introdução constante?
- Que factores determinam o período de tempo que medeia entre a infecção e até ao início da infecciosidade?
- Em que altura da infecção é que a libertação de vírus é mais elevada? Qual é a concentração viral em vários compartimentos do organismo? De que forma é que a carga viral se relaciona com a gravidade da doença ou com a probabilidade de transmissão?
- Há indivíduos infectados, saudáveis? Se existirem, excretam vírus em quantidades e concentrações suficientes para causar infecção?

- Ocorre libertação do vírus, após a recuperação clínica? Se ocorrer, durante quanto tempo? Tem relevância epidemiológica?
- Porque é que as crianças têm menor probabilidade de desenvolverem a SRA: Têm um índice de manifestação clínica inferior, ou possuem uma (relativa) imunidade (cruzada?) contra o SRA-CoV?
- Qual é o papel dos co-factores potenciais, tal como a *Chlamydia spp.* e o hMPV? Estão relacionados com uma doença mais grave ou com um grau mais elevado de infecciosidade (“super-infectantes”)?
- Há algumas fontes ambientais de infecção por SRA-CoV, tais como alimentos, água, esgotos?
- Qual a estabilidade do SRA-CoV, sob diferentes condições? Como se pode obter uma desinfecção eficiente? Durante quanto tempo é que o vírus pode “sobreviver” no ambiente, em superfícies secas e em suspensão, incluindo na matéria fecal?
- Qual é a importância da diversidade genética entre as estirpes da SRA-CoV?

Figura 1- Imagem de microscopia electrónica de partículas tipo vírus corona em cultura celular, o sobrenadante após ultracentrifugação e coloração negativa com acetato de uranilo (Fonte: Dep. de Virologia, Bernard Nocht Institute for Tropical Medicine, Director: H. Schmitz; imagem em tamanho real: ([http://SARSreference.com/archive/coronavirus\\_em.jpg](http://SARSreference.com/archive/coronavirus_em.jpg)))



Figura 2- Efeito citopático numa cultura de células Vero, causada pelo vírus corona associado à SRA, 24 horas após inoculação; para comparação; cultura celular não infectada. (Fonte: Institute for Medical Virology; Director: H.W. Doerr; imagem em tamanho real:

<http://SARSreference.com/archive/cytopathiceffect.jpg>

<http://SARSreference.com/archive/uninfectedcells.jpg>

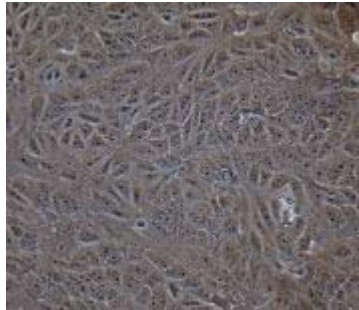
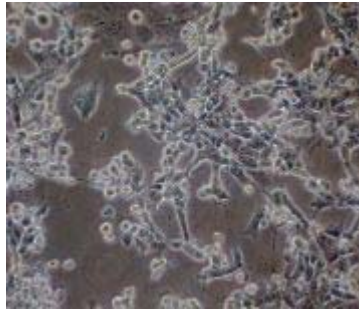
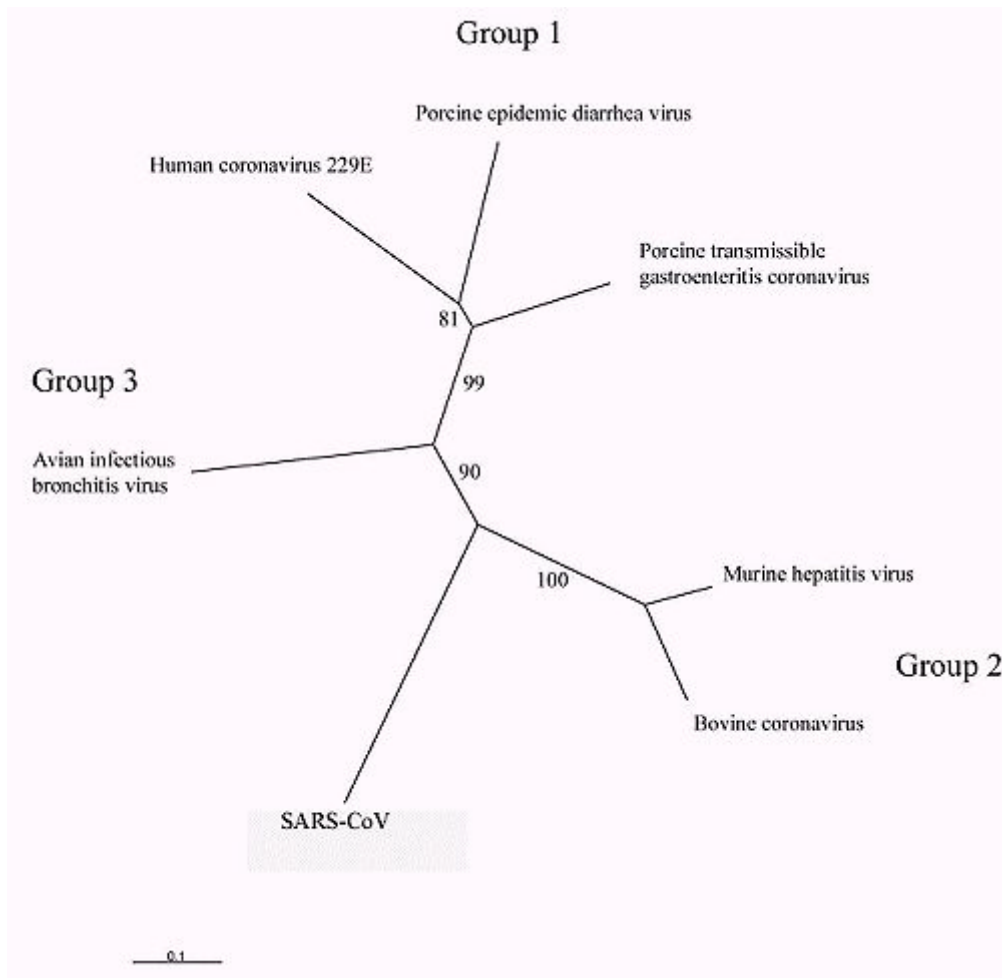


Figura 3- Árvore filogenética do vírus corona associado à SRA (Fonte: S. Günther Dep. de Virologia, Bernard Nocht Institute for Tropical Medicine, Director: H. Schmitz; imagem em tamanho real:

<http://SARSreference.com/archive/phylogenetictree.jpg>



## Referências Bibliográficas

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300:1763-7. Published online May 13, 2003.  
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5626/1763>
2. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74:8913-21.  
<http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/19/8913>
3. Breiman RF, Evans MR, Preiser W, et al. Role of China in the Quest to Define and Control Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis* Vol. 9, No. 9, 2003 Sep. Soon available from: URL:  
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/upcoming.htm>.
4. Brown EG, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003; 361:1756-7.
5. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361:2045-6.  
<http://SARSReference.com/link.php?id=12814717>

6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
7. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100. <http://SARSReference.com/link.php?id=10>
8. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS. *Science* 2003; 300:1351.
9. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115:901-5. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/115/3/901>
10. Fouchier R, Kuiken T, Schutten M, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
11. Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 294-303. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12643823>
12. Holmes KV, Enjuanes L. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003; 300: 1377-8.
13. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
14. ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>
15. Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nair RC, Johnson-Lussenburg CM. Survival characteristics of airborne human coronavirus 229E. *J Gen Virol* 1985; 66:2743-8. <http://SARSReference.com/lit.php?id=2999318>
16. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
17. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral Zoonoses - A Threat under Control? *Intervirology* 2003; 46: 71-78. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12684545>
18. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42. <http://SARSReference.com/lit.php?id=9466772>
19. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* 2003; 300:1399-404. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>
20. McIntosh K. Coronaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.
21. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

22. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art443\\_2web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art443_2web.pdf)
23. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
24. Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361:1779-85. [http://image.thelancet.com/extras/03art445\\_4web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art445_4web.pdf)
25. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>
26. Siddell S, Wege H, ter Meulen V. The biology of coronaviruses. *J Gen Virol.* 1983; 64 (Pt 4): 761-776.
27. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000; 46:55-60. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11023724>
28. Tam RC, Lau JY, Hong Z. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antivir Chem Chemother.* 2001; 12: 261-272. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11900345>
29. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-724. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11385510>
30. WHO Update 64: Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. May 23. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_23/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_23/en/)
31. WHO. Acute respiratory syndrome - China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 73-74. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>
32. WHO. Acute respiratory syndrome, China - Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 57. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_03\\_12/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/)
33. WHO. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 121-122. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>
34. World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis: A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 36:1730-3. <http://SARSReference.com/link.php?id=11>

### 3. Transmissão

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann  
(Traduzido por: Cláudia Xavier Furtado)

O vírus corona SRA (SRA-CoV) espalha-se sobretudo em gotículas expelidas nas secreções respiratórias de pessoas infectadas. A transmissão fecal e aérea parecem ser menos frequentes.

Há uma evidência crescente de que a maioria dos doentes podem não transmitir, de uma forma eficaz, o vírus a outros indivíduos: em Singapura, 162 indivíduos (81%) de todos os casos prováveis da SRA, não tinham evidência de transmissão da doença a outras pessoas ([MMWR52:405-11](#)). Isto está de acordo com os resultados de estudos epidemiológicos que indicam que a SRA é moderada e não, altamente transmissível ([Riley](#)).

Em alguns casos, contudo, os chamados superdisseminadores são capazes de transmitir o vírus SRA a um grande número de indivíduos. Estes superdisseminadores e a amplificação nosocomial, foram os factores responsáveis, por detrás dos primeiros surtos de 2003.

#### Vias de Transmissão

O facto da maioria das novas infecções ocorrerem a partir do contacto próximo com os doentes, tal como o contacto com os habitantes da mesma residência e o contacto com profissionais de saúde, ou a partir de outros doentes que não estavam protegidos com precauções de contacto e respiratórias, parece sugerir que o vírus é predominantemente disseminado através de partículas ou por contacto directo ou indirecto. ([CDC, Seto](#)).

A presença do vírus nas fezes sugere a possibilidade de transmissão oral-fecal ([Drosten, Peiris 2003b](#)). É uma reminiscência das características dos outros vírus corona (CHO), e as fezes são por isso, uma potencial via adicional de transmissão. No surto de Amoy Gardens (ver Capítulo 4: Epidemiologia, Hong Kong), o vírus SRA pode ter-se espalhado através dos sistemas de esgotos dos edifícios (para detalhes, ver: [Government of Hong Kong Special Administrative Region](#)).

A transmissão do SRA por via aérea não parece ser a via de transmissão mais importante. No entanto, a aparente facilidade de transmissão é em alguns casos preocupante. Em particular, os casos no *cluster* original de Hong Kong originados no Hotel M ([CDC, MMWR 2003;52:241-248](#)) e o surto nos Amoy Gardens ([Government of Hong Kong Special Administrative Region](#)) indicam que a possibilidade de transmissão aérea do vírus do SRA, apesar de provavelmente ser um evento raro, não pode ser excluída. Grupos de profissionais de saúde expostos durante actividades de alto risco (i.e. entubação endotraqueal, broncoscopias, indução da expectoração), parecem confirmar a transmissão por via aérea, quando há contacto com ambientes contaminados (i.e. reformação de aerossóis quando se remove o equipamento protector, etc.).



No presente momento, não há indicações que, qualquer bem, produto ou animal que chegue de áreas onde há SRA constitua qualquer risco para a saúde pública. A OMS não recomenda quaisquer restrições a este nível.

([http://www.who.int/csr/SRA/goods2003\\_04\\_10](http://www.who.int/csr/SRA/goods2003_04_10)).

### **Factores que influenciam a transmissão**

Se a transmissão do agente patogénico viral conduz ou não à manifestação da doença, é determinado pela conjugação intricada de uma elevada quantidade de, ainda extensamente indefinidos, factores virais e do hospedeiro.

Tal como em outras doenças infecciosas, o tamanho do inóculo, i.e., o número de partículas infecciosas que são transmitidas de uma pessoa a outra, é provavelmente de maior importância

- A carga viral das secreções do doente index e
- A distância em relação ao doente index ( contacto cara a cara, locais com muita gente ex: um espirro num elevador)

Surpreendentemente, nos primeiros dias após a instalação dos sintomas relacionados com a SRA, a quantidade do vírus detectado nas secreções do tracto respiratório parece ser relativamente baixo. Os dados das análises sequenciais de RT-PCR dos aspirados nasofaríngeos, sugerem que a carga viral atinge um pico por volta do 10º dia após a instalação dos sintomas e posteriormente, ao 15º dia desce até níveis aproximados aos da admissão (Peiris 2003b). Nas fezes, o vírus atinge um pico no dia 13-14 (Peiris 2003b)

A infecciosidade pode ser portanto, variável ao longo do tempo, mesmo durante a fase sintomática da doença, a transmissão é mais provável na fase mais tardia da doença.

Num estudo, a doença grave foi associada ao contágio domiciliário. As pessoas infectadas por este meio podem estar expostas a uma dose mais elevada de vírus ou estarem expostas durante um período mais prolongado do que as pessoas expostas ao vírus através de contactos sociais (Peiris 2003a).

### **Factores dos doentes na transmissão**

O factor mais importante é provavelmente a carga viral nas secreções do organismo infectado; até agora não há indicação de que estirpes com diferente virulência sejam responsáveis por vários graus de infecciosidade.

### **Doentes assintomáticos**

Presentemente há poucos dados sobre se os indivíduos podem ser infectados pelo vírus SRA, mas permanecerem assintomáticos e, na eventualidade de isso suceder, se os assintomáticos podem transmitir a infecção.

Dados preliminares sugerem que alguns indivíduos que só desenvolveram sintomas ligeiros possuíam anticorpos contra o vírus SRA, sem terem tido anteriormente sintomas da doença. A seroconversão sem sintomas da doença

também foi documentada. Não há evidência directa da transmissão por doentes assintomáticos. A pequena percentagem de casos em que foi relatada a impossibilidade de detectar um contacto prévio com um doente com SRA é evidência indirecta de que a transmissão por doentes assintomáticos raramente ocorre ([WHO update 53](#)).

### Doentes sintomáticos

De um modo geral, pensa-se, que apenas os doentes sintomáticos possam disseminar o vírus SRA, de forma eficaz. Contudo, a transmissão parece não ter lugar de forma explosiva. Como já foi dito anteriormente, 81% de todos os casos prováveis da SRA em Singapura não demonstraram transmissão de doença clinicamente identificável a outras pessoas ([MMWR 52: 405-11](#)).

Isto é consistente com a observação inicial do surto de Toronto, quando alguns casos suspeitos da SRA sem pneumonia foram inicialmente mandados para casa em isolamento domiciliário. Alguns doentes não respeitaram o isolamento e interagiram com a comunidade. Apesar disso, e à parte de um grupo religioso, parece não ter havido transmissão da doença.

Outro estudo, por [Avendano et al.](#), relata 14 profissionais de saúde que ficaram em média 4,5 dias em casa após a instalação dos sintomas e infectaram apenas 3 de 33 familiares apesar do contacto desprotegido em ambiente familiar.

Finalmente, um relatório das Filipinas descreve um doente que ficou sintomático a 6 de Abril, esteve em contacto directo com 254 familiares e amigos, viajou grandes extensões pelas Filipinas e foi a reuniões e a um casamento antes de ser hospitalizado a 12 de Abril. Os contactos foram colocados de quarentena domiciliária durante 9 dias, com monitorização da temperatura duas vezes por dia feita por profissionais de saúde. Apenas 2 (possivelmente uma terceira pessoa) desenvolveram a SRA o que representa uma taxa de infecção inferior a 1% quando se tratam de contágios não hospitalares ([WER 22/2003](#)).

Em comparação com outras doenças infecciosas que se transmitem por via respiratória (ex:Influenza) a SRA parece ser apenas, moderadamente transmissível.

### Superdisseminadores

O termo superdisseminadores tem sido usado para descrever situações em que um único indivíduo infectou directamente um grande número de outros indivíduos ([MMWR 52: 405-11](#)), na epidemia de Singapura, dos primeiros 201 casos prováveis relatados, 103 foram infectados por apenas 5 pessoas (Tabela1).

Uma característica comum à superdisseminação é a transmissão nosocomial com os hospitais a servirem como fonte de amplificação da doença ([MMWR 52: 405-11](#)) Contudo, alguns superpreaders podem ter disseminado a doença entre os seus contactos sociais ([MMWR 52: 461-5](#)). O doente index e o superdisseminador de Hong Kong espalharam o vírus no hotel Metropole ([MMWR 52: 241-8](#)).

A explicação mais provável para este fenómeno de superdisseminadores é a extensa transmissão do vírus pelos doentes, isto pode dever-se a uma doença avançada ou possíveis co-morbilidades que resultam numa elevada carga viral. No entanto, são necessários dados adicionais da história natural da doença, para compreender outros factos que possam estar associados, i.e. outras vias de transmissão, medidas de controlo da infecção inadequadas. Portanto, em algumas circunstâncias a transmissão do SRA é altamente eficiente.

Tabela 1 : Superdisseminadores: Número de pessoas infectadas e resultado

Idade	Cidade	Hosp*	Co-morbilidades	Pessoas infectadas **	Resultado	Referência bibliográficas
64	Hong Kong	7	Nenhuma	13 p+s	Morte	MMWR 52:241-8
47	Hanoi	3	Nenhuma	20p	morte	WER 78:73-4
26	Hong Kong	>5	Nenhuma	112	Sobrevive	LeeNEJM
22	Singapura	4	Nenhuma	21p,3s	Sobrevive	MMWR 52: 405-11
27	Singapura	3	nenhuma	23p,5s	Sobrevive	MMWR 52: 405-11
53	Singapura	n.d.	Diabetes e doença cardíaca isquémica	23p,8s	Morte	MMWR 52: 405-11
60	Singapura	n.d.	Insuficiência renal crónica e diabetes	62 p+s	Sobrevive	MMWR 52: 405-11
64	Singapura	3	Doença cardíaca isquémica, insuf. Ventricular esquerda	12p,3s	Sobrevive	MMWR 52: 405-11
n.d.	Toronto	6	Insuf. Cardíaca congestiva	44p	Morte	Donald Low
43	Taiwan	6	Diabetes e doença vascular periférica	137p	Morte	MMWR 52: 461-6

\*Dias entre o início da doença e a hospitalização

\*\*p=caso provável; s=caso suspeito

n.d.=não disponível

### Doentes não suspeitos

Os doentes com SRA e portadores de doenças crónicas concomitantemente com febre e/ou pneumonia e que tenham um diagnóstico plausível, são os maiores desafios, para a saúde pública e para os sistemas de saúde ([MMWR 52; 405-11](#))

Os casos da SRA não identificados, têm estado implicados em recentes aparecimentos em Singapura ([MMWR 52; 405-11](#)), Taiwan ([MMWR 52; 461-5](#)), e Toronto. Apesar dos esforços para implementar medidas de controlo extensas, estes casos levaram a *clusters* nosocomiais e subsequente disseminação para outras instituições de saúde e/ou estabelecimentos comunitários. Diversos factores podem contribuir para a dificuldade em reconhecer casos da SRA. Os sintomas precoces do SRA não são específicos e estão associados com outras doenças mais comuns. Os doentes com SRA que são imunocomprometidos ou que tenham patologias crónicas (ex. Diabetes mellitus ou insuficiência renal crónica) podem não ter febre quando gravemente doentes ou terem sintomas atribuíveis à doença de base, retardando o diagnóstico do SRA ([MMWR 52; 405-11](#)). Finalmente, alguns doentes podem não revelar informação útil sobre contactos tidos (ex. exposição a uma instituição de cuidados de saúde implicada) por medo de ser estigmatizado pela comunidade local ou fazer com que os seus amigos e familiares tenham que ficar em quarentena ([MMWR 52; 405-11](#)).

Estas experiências demonstram que a disseminação entre os profissionais de saúde pode ocorrer apesar do conhecimento da epidemiologia e transmissão do SRA. Para reduzir o número de casos não reconhecidos, o ministro da saúde de Singapura recomenda uma estratégia de identificação rápida de pessoas, com sintomas ou febris que tenham doenças crónicas ou com qualquer contacto com instituição de saúde, como casos suspeitos para isolamento ([MMWR 52; 405-11](#); ver também o capítulo 5: Prevenção)

### Actividades de Alto-risco

A rápida disseminação da SRA entre profissionais de saúde em Hanoi, Vietname, e em hospitais em Hong Kong confirmou a natureza altamente contagiosa do vírus. O pessoal médico, clínicos, enfermeiros, e trabalhadores dos hospitais estão entre os mais comumente infectados. Tem sido referida uma taxa de ataque no acesso, de 50% ([MMWR 52; 226-8](#)). A infecção pela SRA está provavelmente relacionada com o maior contacto com secreções respiratórias, contacto com doentes durante uma fase mais contagiosa da doença, contacto com doentes com maior facilidade de disseminarem o vírus da SRA (i.e. superdisseminadores), ou exposição a procedimentos geradores de aerossóis, nos cuidados aos doentes ([MMWR 52; 433-6](#)).

Em particular, procedimentos de diagnóstico e terapêutica dentro do hospital, como o diagnóstico da indução da expectoração, broncoscopia, entubação endotraqueal, e sucção das vias aéreas são procedimentos que produzem fortemente aerossóis, e são agora reconhecidos como actividades de alto risco. Outros procedimentos potencialmente geradores de aerossóis incluem o BiPAP, durante o qual o ar pode sair da máscara facial e deste modo formar aerossóis a partir das secreções, e o HFOV, durante o qual o escape de gases

de exaustão, a partir do tubo ventilador é mais fácil de acontecer, sem passar pelo filtro antibacteriano/antiviral ([MMWR 52; 433-6](#))

No Canadá, ocorreu um caso de *clusters* da SRA, entre profissionais de saúde apesar da aparente adesão às precauções recomendadas pelo controlo de infecção. O facto que provavelmente ocasionou a transmissão foi a entubação de um doente que estava na segunda semana de doença com deterioração clínica e tosse grave ([MMWR 52; 433-6](#)).

Outro surto grave num hospital público em Hong Kong, pode ter ocorrido pela utilização de um broncodilatador em nebulizador (albuterol; 0.5mg através de um nebulizador, aplicado no oxigénio a uma taxa de 6 litros por minuto, 4 vezes por dia num total de 7 dias), causando a atomização das secreções infectadas. ([Lee](#))

### **Transmissão durante a Quarentena**

Ocorreu pelo menos um caso notificado, de transmissão da SRA Co-V durante a quarentena ([WER 22/2003](#)). Três contactos familiares de doentes com SRA ficaram infectados durante a quarentena hospitalar devido ao facto das medidas de isolamento estrito não terem sido cumpridas. Isto ilustra o principio fundamental da não fazer coortes de casos suspeitos. Os doentes diagnosticados com SRA podem ou não estar infectados com o vírus do SRA, mas estão em risco de contraírem a infecção se estiverem junto a doentes infectados.

Tal como noutras doenças infecciosas, o tamanho do inóculo, i.e. o n.º de partículas infecciosas que são transmitidas de uma pessoa para outra, é provavelmente de grande importância.

### **Transmissão após a recuperação**

Por quanto tempo é que os doentes, após a sua recuperação, deverão ficar em isolamento, é uma questão que dependerá sobretudo da continuidade da presença do vírus no tracto respiratório ou nas fezes do doente, mesmo após o desaparecimento dos sinais clínicos. Normalmente é recomendado um período de pelo menos 14 dias de quarentena em casa, após o desaparecimento dos sintomas. Não há conhecimento de casos de transmissão após a total recuperação (alta) do doente.

### **Reservatórios animais**

Há muito pouca informação sobre o papel dos animais na origem, transmissão e reservatório do vírus da SRA CoV . Os dados disponíveis sugerem que ([Field](#)):

- Os primeiros casos da SRA estão associados a mercados de animais
- Vírus similares à da SRA foram detectados em animais saudáveis e em pelo menos 2 animais selvagens, num mercado de animais
- Estudos experimentais preliminares em porcos e em aves domésticas sugerem que, este tipo de animais não tem capacidade de disseminar o vírus corona da SRA

- Vários tipos de vírus corona, infectam múltiplos hóspedes
- O estudo dos anticorpos específicos para este vírus em trabalhadores de mercados de animais, mostram uma maior prevalência dos anticorpos nestes trabalhadores, quando comparados com a população em geral

## Conclusão

O vírus do SRA não é facilmente transmissível fora de determinados ambientes. Para ocorrer um grande surto, é necessário que:

- Haja um doente infectado, e
- Haja uma comunidade relativamente fechada como uma “tribo”, isto é como os profissionais de saúde, militares, grupos de viajantes, reuniões religiosas, funerais, ou interações mais próximas como um beijo, um abraço, etc.

O conhecimento destes factores dão alguma esperança de que, a SRA não se poderá propagar duma forma descontrolada dentro de uma comunidade.

Aparentemente as condições “ideais” para a propagação eficaz do vírus da SRA parecem ser:

- O doente ser altamente infeccioso partilhando grandes quantidades do vírus
- O doente ter co-morbilidades que mascaram os sinais e sintomas da SRA
- O doente, durante a admissão e estadia no hospital, contactar com múltiplas pessoas antes do seu diagnóstico estar estabelecido, nomeadamente durante procedimentos de grande risco como a broncoscopia, a entubação endotraqueal, o uso de nebulizadores, etc

## Referências Bibliográficas

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in healthcare workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24, 2003. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:226-8. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>
3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers – Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>
6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>

7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). March 20, 2003.  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accessed May 3, 2003).
8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
9. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1436-41.  
<http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003.  
[http://image.thelancet.com/extras/03art445\\_3web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art445_3web.pdf)
11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003  
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003; 168. Published online on Apr. 25, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>
13. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.  
<http://SARSReference.com/link.php?id=15>
14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. [http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy\\_e.pdf](http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf) (accessed April 30).
15. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03let412\\_7web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03let412_7web.pdf)
16. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. [http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-02\\_64.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-02_64.htm)
17. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.  
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
18. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361.  
<http://SARSReference.com/link.php?id=6>
19. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art347\\_7web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art347_7web.pdf)

20. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
21. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030634v3.pdf><http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
22. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
23. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519-20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>
24. So L, Lau A, Yam L, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.
25. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=5> (accessed May 4).
26. WHO. Update 53 - Situation in Singapore and Hong Kong, interpretation of "areas with recent local transmission". May 12, 2003. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_04\\_09/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_04_09/en/)



## 4. Epidemiologia

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann  
(Traduzido por: Inês Encarnação)

### Introdução

A síndrome respiratória aguda (SRA) é uma nova doença infecciosa, que foi detectada pela primeira vez nos finais de Fevereiro de 2003, quando casos de uma pneumonia atípica de causa desconhecida, começaram a surgir entre os profissionais de um hospital de Hanoi. Em duas semanas, surtos similares ocorreram em vários hospitais de Hong Kong, Singapura e Toronto.

A 15 de Março, a OMS emitiu um aviso urgente para alertar as autoridades sanitárias, médicos e viajantes para o que parecia ser uma ameaça de saúde a nível global. Estas recomendações marcaram um ponto de viragem no início do curso, do surto da SRA. As áreas com casos detectados antes da recomendação ter sido emitida, nomeadamente o Vietname, Hong Kong, Singapura e Toronto, sofreram os surtos maiores e mais graves, todos caracterizados por cadeias de transmissão secundária, fora das instituições de cuidados de saúde.

Após a recomendação ser emitida, todos os países com casos importados, à excepção das províncias chinesas, foram capazes, através da rápida detecção dos casos e isolamentos dos doentes, de prevenir a transmissão ou manter o número de casos adicionais muito baixos. ([WHO SARS:status of the outbreak](#)).

Após a doença ter deixado o sul da China, Hanoi, Hong Kong, Singapura e Toronto tornaram-se “zonas quentes” da SRA, caracterizadas por um rápido aumento do número de casos, especialmente entre profissionais de saúde e os seus contactos próximos.

Nestas áreas, a SRA primeiro instalou-se nos hospitais onde os funcionários inconscientes do surgimento desta nova doença se expuseram ao agente infeccioso sem nenhuma barreira de protecção. Todos estes surtos iniciais foram subseqüentemente caracterizados por cadeias de transmissão secundária fora do ambiente hospitalar. ([WHO SARS:status of the outbreak](#))

No princípio de Julho a SRA parece estar sobre controlo, pode no entanto ainda não ter acabado. A cidade de Toronto, após não ter tido novos casos durante mais de 20 dias, voltou a ter um segundo surto com casos ligados a pelo menos quatro hospitais, causados por um homem de 96 anos com uma pneumonia, que foi interpretada como sendo uma complicação pós-operatória. Provavelmente, os doentes “não suspeitos” da SRA serão o principal desafio médico se a SRA não for erradicada. Em Singapura, no princípio da epidemia ([MMWR52: 405-11](#)) e mais tarde em Taiwan ([MMWR52: 461-6](#)), a epidemia foi causada em parte, por casos que, ou tinham uma apresentação clínica atípica que mascarava a infecção ou não foram rapidamente identificados devido à ausência de história inicial de contacto directo com um caso da SRA, apesar dos esforços para implementar medidas de controlo alargadas.

Estes doentes tornaram-se reservatórios escondidos e a transmissão subseqüente do SRA resultou numa mortalidade e morbidade substanciais,

levando ao encerramento de várias instalações de saúde. As autoridades sanitárias de Singapura elaboraram posteriormente uma definição extensa de casos e detectaram virtualmente todas as pessoas com sintomas que pudessem indicar SRA, que foram então investigadas e monitorizadas, independentemente de terem ou não estado em contacto com doentes com SRA (ver capítulo 5: Prevenção).

O número mundial de casos, excedeu os 4000 a 23 de Abril e daí rapidamente passou para 5000 a 28 de Abril, 6000 a 2 de Maio, 7000 a 8 de Maio, quando foram notificados casos em 30 países.

Durante o pico do surto global, no princípio de Maio foram notificados mais de, 200 novos casos por dia.

A partir de 3 de Julho de 2003 a SRA já tinha sido diagnosticada em mais de 8000 doentes. A primeira epidemia da SRA pode ser resumida como se segue (Oxford):

1. A observação epidemiológica da SRA foi detectada primeiro na província de Guangdong em Novembro de 2002 e levou 3 meses a espalhar-se a Hong Kong apesar de ser comum a passagem de pessoas entre as duas áreas, isto sugere, felizmente, um vírus com baixa taxa infecciosa.

2. Os surtos até à data, ficaram restritos a famílias que viviam em locais com elevada densidade de habitantes e a hotéis e hospitais. Esta disseminação limitada é a marca de um vírus com baixa comunicabilidade.

3. Um vírus verdadeiramente global como o *influenza* emerge muito rapidamente, infectando milhões de pessoas a nível mundial. Dado o notável volume actual de tráfego aéreo, o vírus SRA não se está a espalhar rapidamente, pelo menos até à data.

## Modelação da epidemia

Foram publicados dois grandes estudos epidemiológicos, acerca das possíveis consequências da introdução da SRA numa população susceptível (Lipsitch, Riley). Ambos calculam que o “número básico de reprodução de casos” – a quantidade epidemiológica fundamental que determina o potencial para a disseminação da doença, é da ordem de 2-4 na epidemia de Hong Kong.

Eles concluem que o vírus corona SRA se não fosse controlado, infectaria a maioria das pessoas, nos locais onde fosse introduzido, mas não é tão contagioso que seja incontrolável, quando implementadas boas medidas básicas de saúde pública: Melhoria das medidas de controlo nos hospitais; quarentena dos casos que contactaram com doentes e redução voluntária de contactos na população (Dye).

Riley et al. estimam que em Hong Kong em média 2,7 infecções secundárias foram geradas, por cada caso, no início da epidemia com uma substancial contribuição da transmissão nos hospitais.

As taxas de transmissão caíram durante a epidemia devido a:

- ♦ Redução da taxa de contacto da população
- ♦ Aumento do controlo hospitalar das infecções
- ♦ Atendimento hospitalar rápido a indivíduos sintomáticos

## **Ponto de partida**

Em Novembro de 2002, foram detectados casos de uma pneumonia atípica grave e altamente contagiosa na província de Guangdong no sul da China. A doença parecia ser sobretudo prevalente entre os profissionais de saúde e membros da sua família; muitos casos foram rapidamente fatais.

Durante a primeira semana de Fevereiro cresceu a preocupação no seio da comunidade acerca desta misteriosa doença respiratória, que aparentemente tinha elevada mortalidade e causava a morte em poucas horas. Os sintomas incluíam tosse, febre e dispneia ([Rosling](#)).

Os agentes oficiais de saúde local relataram 305 casos da doença desconhecida à OMS ([WER7/2003](#)) bem como 5 mortes resultantes.

## **Disseminação Global**

A expansão global da SRA começou na província de Guangdong, a 21 de Fevereiro de 2003, quando um médico infectado, viajou até Hong Kong para visitar a sua família e ficou no 9º andar de um hotel local (hotel M). Tinha começado a sentir-se mal alguns dias antes e estava agora seriamente doente. Foi admitido no hospital a 22 de Fevereiro e faleceu dez dias mais tarde ([Tsang](#)).

Antes do fim de Fevereiro, hóspedes e visitantes do 9º andar de um hotel semearam surtos nos hospitais de Hong Kong, Vietname e Singapura. Ao mesmo tempo, a doença começou a espalhar-se pelo mundo através das vias aéreas internacionais, à medida que os hóspedes do hotel regressam a casa em Toronto e a outras cidades por todo o mundo ( WHO SARS: status of the outbreak).

A SRA, a primeira doença infecciosa grave a emergir no século XXI tomou vantagens das oportunidades dadas pelo volume e velocidade de viagens aéreas sem precedentes. A SRA também mostrou como num mundo interligado e interdependente, uma nova e mal conhecida doença infecciosa pode afectar de forma repentina o crescimento económico, comércio, turismo, negócios, desempenho industrial e estabilidade social, bem como a saúde pública.

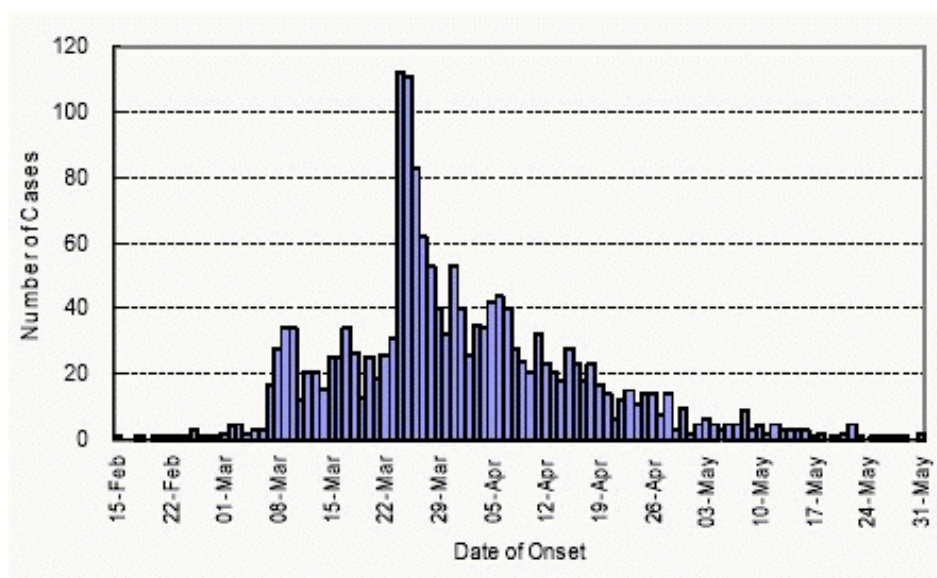
## **Hong Kong, Fevereiro 2003**

O doente index em Hong Kong (médico da província de Guangdong) infectou 12 hóspedes, que tinham ficado no mesmo hotel ([MMWR 2003;52:241-248](#)) Dois destes indivíduos foram subsequentemente responsáveis pelos principais surtos em dois hospitais locais.

As autoridades sanitárias de Hong Kong implementaram procedimentos de controlo da infecção em todos os hospitais, incluindo rigorosas barreiras e protecções respiratórias para os profissionais de saúde, desinfecção ambiental diária das enfermarias contaminadas e coorte dos doentes com SRA.

Por volta do fim de Março de 2003, um novo surto da SRA ocorreu entre os residentes de Amoy Gardens, Hong Kong, com um total de 320 casos da SRA em menos de três semanas. O doente inicial provável era um doente que sofria de insuficiência renal crónica; para além da disseminação indivíduo a indivíduo e do uso de instalações comuns, como elevadores e escadas, o vírus SRA pode ter-se espalhado através do sistema de esgotos dos edifícios (para detalhes, ver [Government of Hong Kong Special Administrative Region](#)).

Figura 1. Curva epidémica, Hong Kong; 16 de Junho (de [Yeoh](#))



Após a fase inicial de crescimento exponencial da doença, o número de casos confirmados caiu para menos de 20 casos por dia em 28 de Abril de 2003.

A epidemia de Hong Kong parece ter ficado sob controlo ainda mais cedo, no princípio de Abril de 2003, porque nessa altura, cada caso deixou de se auto-substituir ([Riley](#)). A principal razão para isto foi a redução na taxa de contactos entre indivíduos infectados e o resto da população.

No princípio de Junho, os hospitais públicos tentaram continuar o seu serviço normal, lidando com um atraso de cerca de 16000 operações adiadas, por causa da suspensão de 30% dos serviços médicos durante a crise da SRA ([Parry](#)).

A 16 de Junho, 1755 casos da SRA tinham sido diagnosticados em Hong Kong. 295 doentes (16,8%) faleceram. 1386 doentes (79%) recuperaram, cerca de 30% dos casos ocorreram em profissionais de saúde. Dentro destes, a enfermagem foi a categoria mais exposta, representando 55% de todos os profissionais de saúde infectados. 15% foram médicos e 27% pessoal de apoio. Oito profissionais de saúde morreram até 2 de Junho.

A 23 de Junho, a OMS retirou Hong Kong da sua lista de áreas com casos recentes de transmissão local da SRA.

## Vietname

O surto no Vietname começou a 26 de Fevereiro quando um homem de negócios de 48 anos, de origem ázio-americana foi admitido no hospital francês de Hanoi com uma história de três dias de febre alta, tosse seca, mialgias e ligeiras dores de garganta. Ele tinha estado em Hong Kong, onde visitou um conhecido e permaneceu no 9º andar do hotel onde era hóspede o médico de Guangdong.

A 5 de Março prováveis casos secundários da SRA foram identificados entre profissionais de saúde de Hanoi e subseqüentemente 63 pessoas foram infectadas.

A 28 de Abril a OMS retirou o Vietname da lista das áreas afectadas, tornando-o no primeiro país a controlar com sucesso o seu surto da SRA.

A ausência de casos novos por um período contínuo de 20 dias (desde 28 de Abril) foi um encorajante indicador de que as medidas apropriadas de detecção e protecção, tal como recomendado pela OMS, eram capazes de conter os surtos e prevenir a sua disseminação. ([OMS, WER 18/2003](#)):

- Identificação imediata de pessoas com SRA, das suas deslocações e contactos,
- Isolamento eficaz dos doentes com SRA em hospitais,
- Protecção apropriada do pessoal médico que trata esses doentes,
- Identificação abrangente e isolamento de casos suspeitos da SRA,
- Exame médico de viajantes internacionais,
- Relatório rigoroso e atempado e partilha da informação com outras autoridades e/ou governos.

## Toronto

A SRA foi introduzida em Toronto por uma mulher proveniente de Hong Kong que viajou até casa para visitar os seus parentes entre 13 e 23 de Fevereiro de 2003. Enquanto visitava o seu filho em Hong Kong, ela e o seu marido ficaram hospedados no hotel M entre os dias 18 e 21 de Fevereiro, na mesma altura e no mesmo piso que o doente que originou o surto internacional. A mulher e o seu marido ficaram no hotel apenas durante a noite, passando o resto dos dias a visitar o seu filho. Eles regressaram ao seu apartamento em Toronto, que partilhavam com outros dois filhos, a cunhada e um neto de 5 meses, a 23 de Fevereiro de 2003.

Dois dias mais tarde a mulher desenvolveu um quadro de febre, anorexia, mialgia, dores de garganta e uma ligeira tosse não produtiva. Morreu 9 dias após a instalação da doença. Entre 8 e 9 de Março 5 dos 6 membros adultos da família apresentavam sintomas da SRA (Poutanen).

A meio de Maio, pensou-se que a epidemia de Toronto tinha terminado, após o surto inicial estar quase sob controlo. Contudo um caso não diagnosticado no North York General Hospital levou a um segundo surto entre doentes, familiares e profissionais de saúde.

O novo surto espalhou-se a partir da enfermaria da SRA no 8º andar do North York General Hospital, onde um homem de 96 anos foi submetido a uma cirurgia por ter fracturado o pelvis, a 19 de Abril. O homem desenvolveu sintomas semelhantes aos de pneumonia após a sua cirurgia, mas não era suspeito de ter SRA. Faleceu a 1 de Maio ([Spurgeon](#)).

Uma mulher da enfermaria ortopédica do hospital, que foi transferida para o hospital de reabilitação St. John's, a 28 de Abril, foi mais tarde reconhecida como tendo um ligeiro caso da SRA e mais cinco casos da SRA apareceram nesse hospital ([Spurgeon](#)).

O segundo surto de Toronto (e o de Taiwan, ver abaixo) demonstram que a disseminação entre profissionais de saúde pode ocorrer mesmo com conhecimento acerca da epidemiologia e transmissão da SRA ( ver também capítulo 3 : Transmissão). Os doentes com SRA e outras doenças crónicas que ocorram concomitantemente com febre e/ ou pneumonia e com diagnósticos plausíveis são um grande desafio para a saúde pública e sistemas de saúde ( [MMWR 52: 405-11](#)).

Até à data, foram diagnosticados no Canadá 252 casos da SRA, a maioria deles na zona de Toronto. Faleceram 38 doentes.

A 2 de Julho, a OMS retirou Toronto, da lista de áreas afectadas pela transmissão local recente da SRA. ([WHO update 93](#)).

### **Singapura, Fevereiro de 2003**

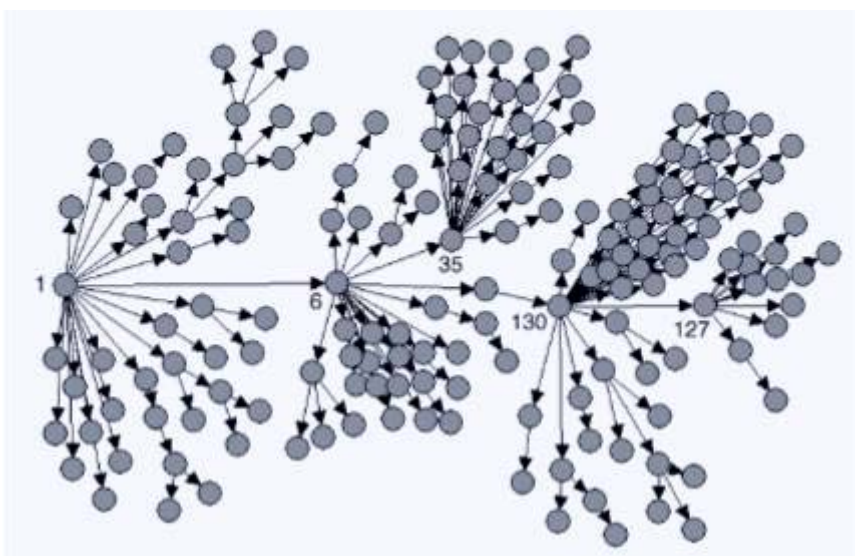
O primeiro caso da SRA em Singapura foi uma mulher, anteriormente saudável, de 23 anos e etnia chinesa que esteve hospedada no 9º andar do hotel M durante umas férias em Hong Kong entre os dias 20 e 25 de Fevereiro de 2003 (Hsu). Desenvolveu um quadro de febre e cefaleias a 25 de Fevereiro e a 28 de Fevereiro apresentava também tosse seca. Deu entrada num hospital de Singapura dia 1 de Março. Na altura a SRA ainda não tinha sido reconhecida como uma nova doença que se espalhava com facilidade em hospitais. Como resultado, o pessoal hospitalar não estava a par de que era necessário os doentes e protegerem-se. Durante um período de vários dias esta doente infectou pelo menos outras 20 pessoas. Não se observou mais transmissão desta doente após a implementação de rígidas medidas de controlo da infecção ([Hsu](#)).

O vírus, inicialmente espalhou-se rapidamente entre o pessoal hospitalar, doentes, visitantes e familiares próximos. Mais tarde, a disseminação da doença entre hospitais ocorreu quando doentes com patologias subjacentes – que mascaravam os sintomas da SRA – foram transferidos para outros

hospitais, colocados em quartos com outros doentes, e tratados sem o adequado equipamento protector ([WHO update70](#)).

O surto de Singapura foi amplificado por vários “superdisseminadores” (ver também capítulo 3: Transmissão). 144 dos 206 casos prováveis de Singapura foram ligados ao contacto com apenas cinco indivíduos.

Figura 2. Casos prováveis de síndrome respiratória aguda – Singapura, 25 de Fevereiro, 30 de Abril de 2003 (de [MMWR52:405-11](#)).



A 20 de Abril, após a identificação de um grupo de doentes entre os trabalhadores de um mercado apinhado, este foi fechado durante 15 dias e mais de 400 pessoas foram colocadas em quarentena domiciliária. A disseminação da infecção ficou limitada apenas a 15 pessoas.

Em Singapura, 76% das infecções foram adquiridas em instalações de cuidados de saúde; os restantes foram por contacto em casa, múltiplo ou exposição desconhecida. Devido a rigorosos rastreios dos contactos e procedimentos de isolamento, 81% dos casos prováveis da SRA não demonstraram evidências de transmissão a outras pessoas com uma doença clínica identificável ([MMWR2003: 52: 405-11](#))

Dos 84 (42%) profissionais de saúde com provável SRA, 49 eram enfermeiras, 13 médicos; e 22 tinham outras ocupações (auxiliares, radiologistas, pessoal de limpeza, um porteiro e um supervisor de limpezas); não se verificaram casos da SRA entre os trabalhadores de laboratório ou patologistas ([MMWR 2003; 52: 405-11](#)).

206 casos da SRA foram diagnosticados em Singapura; 32 doentes faleceram.

A 31 de Maio, Singapura foi removida da lista de áreas com transmissão local recente ([WHO update70](#)).

## China

Até meados de Abril as autoridades chinesas subestimaram a magnitude da epidemia em Pequim, tendo relatado apenas 37 casos até 19 de Abril. Nos 2 dias seguintes os chineses anunciaram mais de 400 ([WHO update 35](#)) novos casos da SRA. Relatórios adicionais ([WHO update 36](#)) indicaram que a SRA se tinha estendido a algumas das províncias mais pobres da China, incluindo o Guangxi ocidental, o norte de Gansu e a Mongólia interior.

A 23 de Abril a OMS estendeu a sua recomendação de viagens relacionada com a SRA a Pequim e à província de Shanxi na China, recomendando que as pessoas que planeassem viajar para estes destinos considerassem o adiamento de todas as viagens excepto as essenciais. Quatro dias mais tarde as autoridades chinesas encerraram teatros, ciber cafés, discotecas e outras actividades recreativas e suspenderam a aprovação de casamentos num esforço para prevenir reuniões de pessoas onde a SRA pudesse ser espalhada.

Até à data a epidemia na China parece estar sobre controlo. Mais de 5300 casos da SRA foram diagnosticados, 348 doentes faleceram.

A 24 de Junho, Pequim foi removido da lista de áreas com transmissão local recente ([WHO update 87](#)).

## Taiwan

Os dois primeiros casos suspeitos da SRA foram diagnosticados num casal a 14 de Março. O homem tinha uma história de viagem em Fevereiro à província de Guangdong e a Hong Kong. A 26 de Março, um natural de Taiwan residente nos Amoy Gardens em Hong Kong voou para Taiwan e apanhou um comboio para Taichung para celebrar o festival tradicional Qing Ming. O seu irmão tornou-se no primeiro caso fatal da SRA em Taiwan e um companheiro de viagem no comboio também ficou infectado.

O número de casos começou a aumentar solidamente nos últimos dez dias de Abril, o que teria tornado a epidemia de Taiwan, a terceira pior do mundo, a seguir à da China e Hong Kong. A origem do surto foi um trabalhador da lavandaria, com 42 anos, Diabetes Mellitus e doença vascular periférica, que trabalhava no hospital A.

A 12, 14 e 15 de Abril, ele sentiu febre e diarreia e foi visto no departamento de urgências. O doente permaneceu ao serviço, intaragindo frequentemente com doentes, pessoal do hospital e visitantes. O doente tinha um quarto na cave do hospital e passou o seu tempo livre a socializar no departamento de urgências. A 16 de Abril, devido ao agravamento dos sintomas, foi admitido no hospital com um diagnóstico de enterite infecciosa ([MMWR52: 461-6](#)).

A 18 de Abril, o doente começou a sentir falta de ar. Uma radiografia ao tórax, revelou infiltrados bilaterais, e o doente foi transferido para um quarto de isolamento na unidade de cuidados intensivos com suspeita da SRA ([MMWR52: 461-6](#)).



Dado que o primeiro doente tinha estado sintomático seis dias antes de ser diagnosticada a SRA, o número de pessoas potencialmente expostas foi estimado em 10.000 doentes e visitantes e 930 trabalhadores do hospital. A 24 de Abril o hospital A foi selado e todos os doentes, visitantes e pessoal submetidos a quarentena, dentro do edifício (MMWR52: 461-6).

Grupos de profissionais de saúde em outros oito hospitais de Taiwan foram ligados ao surto inicial do hospital A, dados preliminares sugerem que muitos destes aglomerados ocorreram quando doentes pré-sintomáticos ou doentes com sintomas da SRA atribuídos a outras causas, tiveram alta ou foram transferidos para outras instalações de cuidados de saúde.

A SRA estendeu-se mais tarde a múltiplas cidades e regiões de Taiwan, incluindo várias universidades e hospitais privados. Quatro destes hospitais, incluindo um com 2300 camas, no Sul de Taiwan, tiveram que descontinuar os seus serviços de urgência e rotina. Casos esporádicos na comunidade também foram relatados em Taipei e no sul de Taiwan (MMWR52: 461-6).

O surto de Abril em Taiwan serve de exemplo para consequências alastrantes de um único caso da SRA não identificado.

Até à data, 676 casos da SRA foram diagnosticados em Taiwan e 84 doentes faleceram.

A 5 de Julho, Taiwan foi removido da lista de áreas com transmissão local recente (WHO update 96).

## Outros Países

O número de casos prováveis da SRA relatados por outros países durante o período de 1 de Novembro de 2002 a 2 de Julho de 2003 vem referido na tabela 1. Datas actualizadas estão disponíveis em <http://www.who.int/csr/sars/en/>

País	Nº. cumulativo de casos	Nº de mortes	Nº de recuperações
África do sul	1	1	0
Alemanha	10	0	9
Austrália	5	0	5
Brasil	1	0	1
Canadá	252	38	192
China	5327	348	4933
Colômbia	1	0	1
Coreia,	3	0	3
Republica			
Espanha	1	0	1
E.U.A.	73	0	63
Filipinas	14	2	12
Finlândia	1	0	1

França	7	0	6
Hong Kong	1755	298	1429
Índia	3	0	3
Indonésia	2	0	2
Irlanda	1	0	1
Itália	4	0	4
Kuwait	1	0	1
Macau	1	0	1
Malásia	5	2	3
Mongólia	9	0	9
Nova Zelândia	1	0	1
Reino Unido	4	0	4
Roménia	1	0	1
Rússia	1	0	0
Singapura	206	32	171
Suécia	3	0	3
Suíça	1	0	1
Tailândia	9	2	7
Taiwan	676	84	498
Vietname	63	5	58
<b>Total</b>	<b>6583</b>	<b>461</b>	<b>2764</b>

Nota: O número cumulativo de casos inclui o número de mortes. Dados actualizados disponíveis em <http://www.who.int/csr/SRA/en/>.

## Erradicação

À medida que o número de novos casos continua a diminuir, uma das questões mais importantes para o futuro é, se a SRA será eliminada ou erradicada do seu novo hospedeiro humano. Experiência com muitas outras doenças infecciosas, como a varíola e a poliomielite demonstraram que a erradicação completa de uma doença infecciosa só é possível quando se reúnem três requisitos:

1. Uma intervenção eficaz, capaz de interromper a transmissão – idealmente uma vacina- tem que estar disponível.
2. São necessárias ferramentas de diagnóstico fáceis de usar, com sensibilidade suficiente e especificidade para detectar níveis de infecção que levem à transmissão da doença.
3. Finalmente, a infecção nos humanos tem que ser essencial no ciclo de vida do agente causal – se a cadeia de transmissão humano a humano for quebrada, o agente não sobrevive. A existência de um reservatório animal complica muito a erradicação, sendo necessário quebrar a cadeia de transmissão entre a espécie animal.

Para atingir a erradicação a nível global, a intervenção de controlo deve ser segura, simples e sustentável. As medidas de controlo corrente para a SRA, incluindo a detecção e isolamento dos casos, o rastreio e seguimento dos contactos e a quarentena, são eficazes mas muito dispendiosas e socialmente

prejudiciais. Poucos, se alguns, países podem manter estes esforços ao longo do tempo ([WHO update 84](#)).

## Resumo

Durante a primeira epidemia da SRA, a maioria dos países que relataram casos prováveis da SRA tinham em mãos um pequeno número de casos importados. Quando estes casos foram imediatamente detectados, isolados e tratados de acordo com procedimentos rígidos de controlo da infecção, o contágio do pessoal hospitalar e de membros da família não ocorre ou resulta num número muito pequeno de infecções secundárias ([Chan-Yeung](#)).

Em países com uma significativa transmissão do vírus SRA, os surtos locais da Primavera de 2003 foram controlados; no entanto segundos surtos, como os de Taiwan e Toronto, demonstram que devemos evitar a complacência.

Muitas lições devem ser aprendidas: só é necessário um indivíduo para gerar um surto. Um único indivíduo infectado é suficiente para testar a flexibilidade dos sistemas modernos de saúde até ao limite; o vírus SRA é suficientemente transmissível para causar uma grande epidemia, se não for detectado, mas não é tão contagioso que não se possa com boas medidas básicas de saúde pública ([Dye](#)).

Doentes não suspeitos da SRA serão o maior desafio da medicina, se a SRA não for erradicada.

Muitas questões permanecem por resolver:

A SRA permanecerá com novos focos a aparecer aqui e ali? Será que a SRA se vai estabelecer como uma doença endémica, talvez com padrões sazonais? ([Holmes](#)).

Ficará a SRA confinada às áreas onde se localiza correntemente ou disseminar-se-á por todo o mundo? O que faria o vírus nos países em vias de desenvolvimento? Seriam os padrões de transmissão diferentes se o vírus fosse introduzido em populações com elevada prevalência de doentes imunocomprometidos, i.e. pessoas com HIV?

## Referências Bibliográficas

1. Bloom BR. Lessons from SARS. Science 2003; 300: 701. <http://www.sciencemag.org/feature/data/sars/pdfs/se701.pdf>
2. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
3. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>

5. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
6. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1436-41. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
7. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003 <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>
8. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. *Science* 2003; published online May 23. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1884>
9. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=15>
10. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. [http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy\\_e.pdf](http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf) (accessed April 30).
11. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. SARS Bulletin, 29 April 2003 (accessed April 30) <http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0429.pdf>
12. Heymann D. Global response to SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.
13. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
14. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
15. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
16. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
17. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
18. Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R. A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus. *Immunology* 2003; 109: 326-8.
19. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

20. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. Lancet 2003.  
<http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>
21. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003, 348:1995-2005.  
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
22. Qiang G. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.
23. Rosling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Guangdong province. BMJ 2003;326:416. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7386/416>
24. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. Science 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003.  
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
25. Spurgeon D. Toronto succumbs to SARS a second time. BMJ 2003; 326: 1162.
26. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003.  
[http://www.who.int/csr/media/sars\\_wha.pdf](http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf)
27. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 41. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_03\\_12/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/)
28. WHO, WER 18/2003. Viet Nam SARS-free. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 145. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7818.pdf>
29. WHO Update 35: Update on China: New numbers, May Day holiday reduced. April 21. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_21/en/)
30. WHO Update 36: Situation in Singapore and China. April 21.  
[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_22/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_22/en/)
31. WHO Update 37: WHO extends its SARS-related travel advice to Beijing and Shanxi Province in China and to Toronto Canada. April 23.  
[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_23/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/)
32. WHO Update 40: Situation in Shanghai, Hong Kong and Viet Nam. April 26.  
[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_26/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_26/en/)
33. WHO. Viet Nam removed from list of affected countries, more than 5000 probable cases worldwide. April 28.  
[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_28/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_28/en/)
34. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29.  
[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_29/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/)
35. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated?  
[http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_19/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en)
36. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_24/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en)

37. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_07\\_01/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en)
38. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_07\\_02/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en)
39. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_05/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/)
40. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=16>

## 5. Prevenção

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

(Traduzido por: Ana Machado, Cristina Cunha; Inês Encarnação)

### Introdução

A SRA, ao contrário de outras doenças como a gripe ou a rubéola é apenas moderadamente transmissível. O número de casos secundários da SRA por cada caso indexl, num estudo epidemiológico varia entre 2,2 e 3,6 o que é consideravelmente baixo relativamente ao estimado para outras doenças de transmissão respiratória ([Lipsitch](#)) Isto indica que uma associação de medidas de controlo, incluindo a diminuição do tempo que vai desde a instalação dos sintomas até ao isolamento do doente, rastreio eficaz dos contactos e quarentena dos indivíduos expostos pode ser eficaz para controlar a SRA. De facto, estas medidas foram eficazes e têm contribuído para a prevenção de grandes surtos, noutros países. Por outro lado, na ausência destas medidas a SRA tem um grande potencial para se disseminar ([Lipsitch](#)).

Na ausência de uma vacina, a maneira mais eficaz de controlo de uma nova doença viral como a SRA, é quebrar a cadeia de transmissão entre pessoas infectadas e pessoas saudáveis. Em quase todos os casos documentados, a SRA transmite-se por contacto próximo, cara a cara com gotículas infectadas quando um doente espirra ou tosse ([WHO, WER20/2003](#))

Na SRA, 3 actividades – detecção dos casos, isolamento dos doentes e rastreio dos contactos – podem reduzir o número de pessoas expostas a cada caso infeccioso e eventualmente quebrar a cadeia de transmissão ([WHO, WER 20/2003](#)):

1. A definição de caso pretende identificar casos da SRA, logo que se instala a doença
2. Uma vez identificados, o próximo passo é assegurar o seu rápido isolamento numa instalação adequada e tratamento de acordo com, procedimentos de controlo da infecção muito rigorosos.
3. A terceira actividade – o trabalho de detecção – envolve a identificação de todos os contactos próximos de cada caso e assegurar a sua monitorização, incluindo observações diárias e isolamento domiciliário voluntário se possível.

Em conjunto, estas actividades limitam o número diário de contactos de cada caso infeccioso. Servem também para reduzir o período de tempo que medeia entre a instalação da doença e o isolamento, reduzindo assim as oportunidades do vírus para se espalhar a outros doentes ([WHO WER 20/2003](#)).

### Coordenação internacional

A OMS desempenhou um papel vital no controlo da primeira epidemia da SRA.

Após emitir um alerta global acerca de casos de uma pneumonia atípica grave e após os relatos nos hospitais de Hanoi e Hong Kong a 12 de Março 2003, a OMS recebeu notificações de mais casos. Três dias mais tarde emitiu uma recomendação de viagem para alertar as autoridades sanitárias, médicos e viajantes, que se estava perante uma ameaça global à Saúde. O alerta incluiu o primeiro aviso de emergência da OMS a viajantes internacionais, profissionais de saúde e autoridades sanitárias, avisando todos os indivíduos que se deslocassem às áreas afectadas para estarem atentos ao aparecimento de sintomas durante um período de 10 dias após o regresso ([http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_03\\_15/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/))

A decisão foi baseada em 5 factores diferentes mas relacionados entre si ([WHO, status of the outbreak](#)):

1. O agente causal, e como tal o potencial para que a doença se continue a espalhar, desta nova doença não era conhecido.
2. Os surtos punham em grande risco a saúde dos profissionais que tratavam os doentes, familiares e contactos próximos.
3. Muitas das terapêuticas antibióticas e antivirais experimentadas empiricamente, pareceram não surtir efeito.
4. Apesar de os números serem inicialmente baixos, uma percentagem significativa de doentes (25 em 26 pessoal hospitalar em Hanoi e e 24 em 39 de Hong Kong) progrediram rapidamente para insuficiência respiratória, precisando de cuidados intensivos, e causando a morte em pessoas anteriormente saudáveis.
5. A doença alastrou a partir do seu foco inicial, na Ásia, e espalhou-se à América do Norte e Europa.

Em menos de 2 semanas, uma rede de laboratórios em colaboração, coordenados pela OMS identificou um novo vírus corona como o provável agente etiológico da SRA (ver capítulo 2: Virologia).

No princípio de Abril, os avisos aos viajantes tornaram-se mais específicos. A 2 de Abril, a OMS recomendou que as pessoas que viajassem a Hong Kong e à província de Guangdong na China considerassem o adiamento de todas as viagens excepto as essenciais. ([http://www.who.int/csr/sarsarchive2003\\_04\\_02/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive2003_04_02/en/)). A 23 de Abril a OMS estendeu este aviso a Pequim, à província de Shanxi na China e a Toronto ([http://www.whi.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_23/en/](http://www.whi.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/) e a 8 de Maio a Tianjin, Mongólia interior, e Taipei em Taiwan ([WHO update 50](#)).

O alerta e o esforço, ambos globais, coordenados pela OMS atingiram o seu objectivo. Todos os países com casos importados, à excepção das províncias chinesas foram capazes, através da rápida detecção dos casos, isolamento imediato, controlo da infecção e rastreio dos contactos, de prevenir mais transmissões do vírus ou de manter um número muito baixo de casos adicionais. O procedimento inicial com a epidemia da SRA pode servir de modelo para a contenção de futuras epidemias e pandemias.

No princípio de Julho, todas as restrições aos viajantes foram levantadas ([WHO update 96](#)).



## Avisos aos viajantes

A mensagem mais importante aos viajantes internacionais é estarem atentos aos principais sintomas da SRA: febre alta (>38°C ou 100,4°F), tosse seca, falta de ar ou dificuldade em respirar. As pessoas que referenciarem estes sintomas e tenham estado numa área com transmissão local recente da SRA nos últimos 10 dias, são aconselhadas a contactar com um médico ([WHO WER 14/2003](#)).

Para reduzir ainda mais o risco dos viajantes transportarem o vírus para novas áreas, os viajantes internacionais que partam de áreas com transmissão local na categoria B ou C (ver “áreas com transmissão local recente” <http://www.who.int/csr/sarsareas/en/>) devem ser rastreados para possível SRA à partida. Este rastreio envolve a resposta a duas ou três questões e pode incluir a medição da temperatura. Os viajantes com um ou mais sintomas da SRA e com uma história de exposição, ou que tenham tido febre ou que surjam repentinamente doentes, devem ser avaliados por um profissional de saúde e podem ser aconselhados a adiar a sua viagem até à sua recuperação.

Ver também “Recommended procedures for prevention and management of probable cases of SARS on International Cruise Vessels” <http://www.who.int/csr/sars/travel/vessel/en>.

## Medidas Nacionais

O primeiro objectivo das actividades de vigilância do SRA em países com muito poucos ou sem casos da SRA, está na identificação precoce e isolamento dos indivíduos suspeitos da SRA.

Por outro lado, nos países com um número elevado de casos da SRA, é necessário tomar de imediato várias medidas, por vezes pouco populares, de modo a conter a epidemia. Estas incluem:

1. Criar um centro operativo de emergência
2. Designar um ou mais hospitais para receber os doentes com SRA
3. Instituição de medidas eficientes de quarentena, baseadas numa definição extensa de caso ( ver mais abaixo)
4. Aprovação rápida de legislação necessária, que esteja pendente

Em Singapura, o Hospital Tan Tock Seng, que é o segundo maior da cidade (1500 camas) e local do surto inicial, foi fechado e designado hospital SRA. Foram encerradas escolas e adiados indefinidamente eventos públicos (Mukherjee). Singapura usou as suas forças militares para assistirem no rastreio dos contactos e na aplicação da quarentena domiciliária. Todas as pessoas que contactaram com um doente nos 10 dias precedentes à instalação dos sintomas, foram identificadas. Os indivíduos identificados como tendo contactado com um doente com SRA foram colocadas em quarentena domiciliária. ([WHO update 70](#)). Outras medidas incluíram o rastreio de

passageiros nos portos e aeroportos, imposição de cancelamento de visitas a todos os hospitais públicos, uso de um serviço privado de ambulâncias para transportar todos os casos possíveis da SRA ao hospital designado para esse efeito. ([WHO update 70](#)). As forças militares foram destacadas para dar assistência no rastreio de contactos e implementação das quarentenas. Nenhum visitante foi admitido nos hospitais públicos.

Em Taiwan, os esforços do departamento de saúde focaram-se na limitação da transmissão nosocomial, designando hospitais SRA por toda a ilha. Estabeleceram também, cerca de 100 clínicas para identificar potenciais doentes com SRA e para minimizar o risco de transmissão nas salas de urgência. A capacidade de cuidados com os doentes também foi aumentada através da construção de 1000 quartos de isolamento adicionais com pressão negativa. Acampamentos e instalações militares foram identificadas para acomodar os residentes em quarentena e a quarentena domiciliária foi implementada recorrendo ao uso de *webcams* ([MMWR 52; 461-6](#)).

## Legislação

A 24 de Abril, em Singapura, a Infectious Disease Act foi alterada com punições para as violações 1) requisitando as pessoas que possam ter uma doença infecciosa para se dirigirem a um centro de tratamento e proibindo-as de frequentarem locais públicos; 2) Proibindo a infracção da quarentena domiciliária com a possibilidade de se usarem pulseiras electrónicas e detenção forçada dos infractores 3) Permitindo que as áreas contaminadas sejam postas em quarentena e quaisquer fontes de infecção destruídas. Para além disso por todo o país foi pedido às pessoas que monitorizassem a temperatura corporal e permanecessem em casa ou consultassem o médico no caso do aparecimento de sinais ou sintomas sugestivos da SRA. ([MMWR 52: 405-11](#)).

Esta legislação obriga a quarentena domiciliária durante 10 dias que foi implementada pela CISCO, uma agência de segurança de Singapura. Esta empresa implementava a quarentena e instalava uma câmara fotográfica electrónica (ePIC) na casa de cada contacto ([MMWR 52: 405-11](#)). A multa por violar a ordem de quarentena podia ir até aos 5,8000 dólares e 6 meses de prisão.

## Definição extensa de caso

A prevenção da SRA requer uma correcta identificação e isolamento do indivíduo suspeito de ter contraído a SRA. Os critérios utilizados para a identificação de um caso suspeito são, de acordo com a OMS, a febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) e sintomas respiratórios do tipo: tosse, dificuldade respiratória, falta de ar e claro, a indicação de uma exposição prévia a alguém com os mesmos sintomas (ver capítulo seguinte “Definição de caso”). Estes critérios poderão não ser suficientes para identificar o início de um surto.

Num estudo efectuado em estadios iniciais do SRA, os sinais que serviam para identificar a doença não foram a tosse nem a dificuldade respiratória, mas sim

a febre, o mal-estar, a mialgia, o rigor, com possível dor abdominal, e ainda a cefaleia (Rainer). Relatos de febre (temperatura superior a 38°C) não são comuns no início da doença, por vezes ocorriam alterações na imagem radiológica do pulmão sem ter surgido um episódio de febre. Os autores, calcularam que a definição de caso da OMS, tenha uma sensibilidade de 26% e um valor preditivo negativo de 85%. A definição de caso, que se baseou inicialmente em doentes que já estavam hospitalizados, poderá portanto definir a “ponta do iceberg” de uma epidemia, e pode não ser suficientemente sensível na avaliação de doentes, antes da admissão hospitalar (Rainer).

Adicionalmente, os doentes que apresentam sintomatologia perceptível e sugestiva da SRA, incluindo febre, não são provavelmente a fonte de uma epidemia; pelo contrário, os casos da SRA não identificados têm, até à data, sido responsáveis pelos surtos repentinos. Vários factores contribuem para as dificuldades no reconhecimento de casos da SRA (MMWR 52:461-6):

- Os sintomas precoces são inespecíficos e podem ser associados a doenças mais comuns.
- Os doentes com SRA e que são imunocomprometidos ou têm doenças crónicas (ex. diabetes mellitus ou insuficiência renal crónica), podem não apresentar febre, na fase aguda, ou terem sintomas atribuíveis à doença de base, o que atrasa o diagnóstico da SRA.
- Alguns doentes podem não revelar informação útil sobre os contactos (ex. exposição a uma instalação de saúde implicada em casos da SRA), com receio de serem estigmatizados pela comunidade local ou de provocarem a colocação da família e amigos em quarentena.

Estes casos não levantam suspeitas, não são isolados ou geridos de acordo com os procedimentos de controlo da infecção, não têm restrições de visitas, e são frequentemente transferidos para outros hospitais para realizarem tratamentos ou testes (WHO update 83).

De modo a prevenir a transmissão por doentes assintomáticos, moderadamente assintomáticos e/ou não identificados, foi proposta, por algumas autoridades nacionais, uma abordagem do tipo “rede alargada”.

Singapura alterou os critérios fronteiriços para o isolamento inicial, literalmente recolhendo todos os indivíduos com sintomas, que possam indicar a SRA, para investigação e monitorização, indiferentemente do indivíduo ter estado ou não, em contacto com um doente com a SRA (WHO update 70).

A “rede alargada”, incluiu todos os indivíduos com febre baixa, alterações na radiografia torácica ou sintomas respiratórios isoladamente, o que conduziu à admissão de qualquer doente nas recém-criadas “enfermarias da febre”, com febre baixa, alterações radiológicas torácicas ou sintomas respiratórias, que não poderiam ser explicadas de outro modo. O raciocínio implícito nesta abordagem, é o de que a probabilidade de um doente ter SRA, torna-se discernível em 48 horas, após o início da monitorização dos sintomas

respiratórios, da temperatura, da contagem das células da série branca (para linfopenia) e radiografias torácicas ([Fisher](#)).

Num hospital de Singapura, esta política conduziu, no espaço de 3 semanas à admissão, na enfermaria de isolamento de 275 indivíduos, que não cumpriam os critérios da OMS. Mais tarde, 72 desses indivíduos foram referenciados para o Hospital SRA. Não foram causadas infecções secundárias ([Fisher](#)).

## Quarentena

Infelizmente, não está para breve a disponibilidade alargada de testes para identificar doentes com SRA, nas fases mais precoces da doença. A introdução precoce de procedimentos de quarentena para a SRA deve, como tal, ser considerada pelas autoridades de saúde. O isolamento e quarentena serão menos eficazes à medida que os casos aumentam. Como tal, medidas rigorosas implementadas precocemente no curso da epidemia, previnem a necessidade de medidas ainda mais duras à medida que a epidemia se dissemina ([Lipsitch](#)).

Durante o mês de Março, as autoridades de saúde em Singapura, Hong Kong, e Canadá implementaram a quarentena e medidas de isolamento para limitar a disseminação do SRA. Em Singapura, todos os contactos primários destes indivíduos foram colocados em quarentena com multas para os infractores; era-lhes pedido que aparecessem com regularidade em frente da *webcam* instalada na sua casa e caso não o fizessem, teriam que usar uma bracelete electrónica ([Mukherjee](#)).

A 4 de Abril de 2003, a SRA foi incluído na lista de doenças transmissíveis dos EUA, que necessitam de quarentena. Um *presidential act* concedeu ao CDC a autoridade legal para, quando necessário, implementar medidas de isolamento e quarentena como parte de medidas de controlo de doenças transmissíveis.

A quarentena não significa forçosamente estar confinado num hospital ou num campo militar. Se os doentes não necessitarem de cuidados hospitalares, toda a comunidade ficará melhor servida se forem enviados para casa, desde que os doentes restrinjam as suas actividades dum forma responsável até estarem completamente assintomáticos ([Masur](#)).

O vírus da SRA pode ser transmitido mesmo em comunidades em quarentena. Há pelo menos uma notificação sobre transmissão em quarentena ([WHO WER 22/2003](#)). Portanto, colocar os doentes com suspeita de, ou provável SRA e doentes em convalescença em cubículos de isolamento, cada um com capacidade para 4 a 6 doentes ([So](#)), não é um procedimento apropriado para evitar a transmissão da infecção. Não se devem fazer “coortes” de casos suspeitos! Doentes com diagnóstico da SRA podem ou não, ter o vírus da SRA, mas estão em risco de contrair a infecção se forem agrupados com doentes infectados ([Hon 2003b](#)).

## Reduzir viagens entre bairros

Uma análise recente da epidemia de Hong Kong, concluiu que uma proibição permanente de viagens entre bairros, poderia Ter o potencial de reduzir a taxa de transmissão em 76% (Riley). Tal sugere que as restrições aos movimentos das populações com raio alargado de acção, pode representar uma boa medida de controle da doença em circunstâncias em que não é possível reduzir substancialmente o tempo até à hospitalização do doente – como acontece por exemplo em países de pobres recursos, ou quando a lotação do hospital da área afectada está esgotada (Riley).

## Quarentena pós Alta

Existe pouca informação fidedigna acerca da duração da quarentena após a alta. Em Singapura, todos os doentes que tiveram alta de um hospital com casos anteriores da SRA, mantiveram-se sob vigilância telefónica durante 21 dias; todos os prováveis doentes e casos suspeitos seleccionados, que estavam internados e recuperaram com alta, ficaram em quarentena domiciliária durante 14 dias (MMWR 52: 405-11)

## Controlo da infecção em estabelecimentos de cuidados de saúde

### Medidas Gerais

Os profissionais hospitalares permanecem na linha da frente na resposta global à SRA. Eles estão em risco considerável de contrair a SRA quando ocorre uma situação de exposição não protegida. Para proteger os profissionais de saúde e evitar a propagação da doença são essenciais medidas estritas de controlo de infecção e de educação pública(Chan-Yeung).

Nos hospitais SRA, todos os profissionais de saúde devem ter um controlo obrigatório da temperatura, bidiário (Mukherjee).

Para os hospitais não-SRA, de modo a minimizar os contactos com os doentes e lidar com o potencial aumento da carga de trabalho proveniente dos hospitais SRA, todas as cirurgias electivas são canceladas, tal como são a maior parte das consultas externas. Para auto-protecção, o pessoal deve utilizar máscaras N-95, luvas e touca quando contactar com todos os doentes. São feitas todas as tentativas para simplificar o fluxo de trabalho, de modo a minimizar o número de funcionários em contacto com um doente e o tempo passado com o mesmo. Devido ao risco potencial de um só trabalhador, contaminar um departamento inteiro, as unidades médicas foram divididas em pequenas equipas, que não têm qualquer contacto com as outras equipas. Alguns departamentos mantêm uma equipa em casa, para assegurar que se outra equipa tiver de ser colocada em quarentena devido a exposição, ainda haverá uma equipa “limpa”, disponível para prosseguir o trabalho de emergência (Mukherjee).

Outras medidas, incluindo impedir as visitas ao hospital, excepto para doentes pediátricos obstétricos e outros casos seleccionados. Para estes doentes, as visitas são limitadas a um único indivíduo que deve utilizar uma máscara e realizar uma verificação de temperatura; todas as outras visitas são efectuadas por vídeo-conferência. Está a decorrer uma auditoria às práticas de controlo da infecção ([Mukherjee](#)).

Eventualmente, serão instituídas as precauções respiratórias adequadas, quando se realizar a avaliação de doentes com situações respiratórias indiferenciadas e das respectivas famílias, para prevenir a introdução da SRA, no meio hospitalar (Booth).

### Medidas de protecção

Um estudo efectuado sugere que a infecção através de gotículas com o vírus da SRA pode ser a via primária para a propagação do vírus da SRA ([Seto](#)) nos estabelecimentos de saúde. Num estudo caso-controlo em cinco hospitais de Hong Kong, com 241 profissionais não infectados e 13 infectados com exposição comprovada a 11 casos índice, verificou-se que não ocorreu infecção entre 69 profissionais de saúde que disseram utilizar máscaras, luvas, batas e lavar as mãos. As máscaras cirúrgicas N-95 providenciam a melhor protecção para os profissionais de saúde expostos, enquanto as máscaras de papel não reduziram significativamente o risco de infecção ([Seto](#)).

A tabela 1 mostra um sumário das precauções a tomar numa infecção através de gotículas. A implementação de medidas agressivas de controlo da infecção foi eficaz para prevenir maior transmissão da doença ([Hsu](#)).

Tabela 1: precauções para a infecção através das partículas (de [Chan-Yeung](#), *Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report*)

- 
- os doentes devem utilizar máscaras N-95 assim que os sintomas se desenvolvam e devem ser colocados imediatamente em quartos de isolamento com pressão negativa.
  - Os profissionais de saúde devem utilizar máscaras similares juntamente com toucas, óculos de protecção, batas e luvas quando tratam destes doentes.
  - A desinfeção diária e terminal deve ser feita rigorosamente, e inclui uma lavagem cuidadosa e desinfeção da cama, mesas-de-cabeceira, chão e equipamento com solução de hipoclorito de sódio (1000 ppm)
  - Para doentes entubados, a utilização de um sistema fechado de
-

---

aspiração é essencial para evitar a saída de ar e provocar assim a transmissão da doença.

---

Para informação detalhada ver as directrizes do CDC, a seguir

Como a SRA pode permanecer viável no ambiente durante vários dias, as medidas de precaução, incluindo a desinfecção rigorosa e procedimentos de higiene devem ser capazes de manter o maior grau de protecção.

### Lavagem das mãos

É essencial lavar as mãos antes de tocar na face ou olhos

### Luvas

A Health Canada aconselha o uso de dois pares de luvas quando se tratar de um doente com SRA. As mãos devem ser lavadas após retirar as luvas.

### Máscaras faciais

As máscaras N95 têm um filtro com eficácia de 95% ou mais contra partículas aerossolizadas livres de óleo quando testadas com partículas de 0,3 microns. São resistentes aos fluidos, descartáveis e podem ser usadas durante cirurgias. O “N” significa que não são resistentes ao óleo. O “95” refere-se à eficiência de 95% do filtro. Devemos ter em consideração os seguintes pontos ([Health Canada](#)):

Os homens trabalhadores da saúde, devem estar barbeados e ter uma máscara com ajustamento oclusivo, para a melhor protecção.

As máscaras devem ser testadas quanto à capacidade de ajustamento, de acordo com as recomendações do fabricante. Adicionalmente, as máscaras, devem ser verificadas, sempre que são colocadas, em relação a essa mesma capacidade. Para a verificação, o utilizador deve realizar uma inspiração rápida e forçada para determinar se a máscara, fica bem selada em volta da face.

Para obter instruções, sobre a melhor utilização de uma máscara N95 ou equivalente, consulte o folheto fornecido pelo fabricante, ou siga as regulamentações vigentes.

Não há dados publicados sobre a quantidade de tempo, em que a máscara será efectiva para o utilizador. A Health Canada recomenda que as máscaras devem ser substituídas se ficarem molhadas, interferirem com a respiração, são danificadas ou visivelmente sujas.

Um respirador (máscara) que tenha sido exposto a um caso provável da SRA, é considerada contaminada e deve ser rejeitada.

Quando rejeitar a máscara: Lave as mãos antes de manipular a máscara. Remova cuidadosamente a máscara usando as tiras de ajustamento. Rejeite. Lave as mãos cuidadosamente, depois de manipular a máscara.

Se re-utilizar a máscara: Coloque-a num local limpo e seco, tal como um saco de papel. Não marque a máscara com um marcador ou uma caneta. O nome do proprietário deve ser escrito na parte de fora do saco de papel, para identificação. As mãos devem ser lavadas, após manipulação da máscara.

Mesmos para os médicos na comunidade, é aconselhável a utilização de uma máscara N95, quando observarem qualquer doente com sintomas respiratórios (Chan-Yeung).

### Protecção Adicional

As toucas podem diminuir o risco, dos funcionários contaminarem potencialmente as mãos, ao tocarem no cabelo. A natureza do novo vírus corona é tal que, a contaminação da membrana mucosa e dos olhos é provável e por isso a utilização de batas descartáveis resistentes aos fluídos e de mangas compridas, óculos e máscaras faciais com viseira descartáveis, são recomendados para as equipas médicas que estão na linha da frente na prestação de cuidados e em risco de exposição à SRA (Kamming).

### Retirar o Equipamento de Protecção

Esta operação pode parecer mais simples, do que é na realidade. A sequência que tem de ser seguida- primeiro as luvas, a bata a seguir, lavar as suas mãos, retirar a máscara com viseira, depois a máscara, lavar novamente as mãos, etc.- requer exercício prévio. Alguns profissionais da saúde contraíram o vírus da SRA, embora estivessem a utilizar todas as protecções recomendadas.

### Situações Especiais

Os doentes em que ocorre uma rápida progressão clínica, com uma tosse grave durante a segunda semana de doença, devem ser considerados particularmente infecciosos. Os procedimentos que podem gerar aerossóis (ex. medicações nebulizadas, BiPAP ou HFOV) devem ser evitados, se possível. Quando é necessário proceder à entubação, devem ser tomadas medidas para reduzir a exposição desnecessárias dos profissionais de saúde, incluindo a redução do número de profissionais de saúde presentes e anestésiar ou paralisar adequadamente o doente, para reduzir a tosse (MMRW; 52:433-6)

Todos os procedimentos de alto risco devem ser realizados, apenas por profissionais altamente experientes.



## Unidades de Cuidados Intensivos

Foi publicado por Li et al um breve sumário de medidas de controlo da infecção nas unidades de cuidados intensivos (agrupar todos os doentes em estado crítico com SRA numa só UCI, transferir todos os doentes pré-existentes para outros centros não contaminados; a UCI deve ficar restrita a doentes com SRA, instruções ao pessoal e aos visitantes para colocarem batas, luvas, toucas e máscaras na área designada antes de entrarem na unidade; designação de “enfermeiras-vigilante”, fazer um controlo para assegurar a utilização e a correcta colocação da máscara, óculos de protecção e viseiras no tratamento dos doentes, etc.)

É de evitar o uso de medicação nebulizada nos doentes com SRA (Dwosh).

## Entubação de um Doente com SRA

Em algumas das instâncias de alto risco (como por ex: entubação endotraqueal, broncoscopia, indução de expectoração) a transmissão por via aérea poderá ocorrer como resultado de uma exposição a uma carga viral particularmente elevada.

A melhor revisão das medidas que deverão ser tomadas para minimizar o risco de transmissão para o anestesista, quando este entubar um doente com suspeita da SRA foram recentemente publicadas por Kamming, Gardam e Chung do Wester Hospital de Toronto (Kamming et al):

1. Planear com antecedência. Leva apenas 5 minutos para colocar todo o equipamento de barreira.
2. Coloque a máscara N95, óculos, protectores de calçado descartáveis, touca e luvas. Vista o cinto Air-Mate™ e ligue a tubagem de respiração e a cobertura da cabeça Tyvek©. Depois coloque mais uma touca e um par de luvas. Todos os profissionais nas mesmas condições, devem seguir os mesmos procedimentos. Se estiver indisponível um respiradouro com ligação à corrente eléctrica, utilize uma máscara N95, óculos, touca descartável e uma máscara com viseira descartável.
3. Deve ser o anestesista mais experiente, a efectuar a entubação.
4. Verificar monitorização padrão dos sinais vitais, acessos iv, aparelhos, fármacos, ventilador e sucção.
5. Evite a entubação fibrooptica com o doente acordado, a menos que haja uma indicação explícita. Os anestésicos locais atomizados, vão provocar aerossóis com o vírus.
6. Planeie uma indução rápida da sequência (RSI) e assegure assistência especializada, capaz de realizar pressão cricoíde. A RSI pode necessitar de modificações se o doente tiver um gradiente A-a muito elevado e é incapaz de tolerar uma apneia de 30 seg. ou tem uma contr-indicação à succinilcolina. Se a ventilação manual for antecipada, devem ser aplicados pequenos volumes intermitentes.
7. Para evitar a ventilação manual dos pulmões dos doentes e a potencial aerossolização do vírus a partir das vias aéreas, deve realizar-se uma

- pré-oxigenação de 5 minutos com oxigénio a 100% e RSI.
8. Entubar e confirmar o posicionamento correcto do tubo traqueal
  9. Institua ventilação mecânica e estabilize o doente. Todo o equipamento para vias aéreas, deve ser selado num saco de plástico com fecho duplo e removido para desinfeção e descontaminação.
  10. O assistente deve limpar o Tyvek, cobertura da cabeça com desinfetante (o peróxido de hidrogénio acelerado é mais efectivo), depois de sair da atmosfera de pressão negativa. O equipamento de barreira protectora é então removido, tendo em atenção o cuidado de evitar auto-contaminação. As luvas exteriores são usadas para remoção da touca e os protectores de calçado. As luvas exteriores são depois descartadas e as luvas interiores removem a protecção da cabeça desinfetada e a touca interior. A protecção da cabeça é rejeitada, a tubagem do Air-Mate é pasteurizada e o cinto é limpo com desinfetante. A máscara N95 e os óculos são removidos, apenas depois de deixar a sala.
  11. Depois da remoção do equipamento de protecção, evite tocar no cabelo ou na face antes de lavar as mãos.

## Anestesia

Como especialistas em cuidados das vias aéreas, os anestesistas são rotineiramente expostos às secreções respiratórias dos doentes e correm um alto risco de contraírem a SRA por contacto com doentes infectados ([Kamming](#)).

Qualquer doente que seja um caso conhecido ou suspeito da SRA, deve ser considerado como de risco ultra elevado e o anestesista deve utilizar uma máscara N95, óculos, protecção facial, bata dupla, luvas duplas e protectores de calçado. A remoção e rejeição destes objectos sem haver auto-contaminação, é crítica. A utilização pelo anestesista, de um respirador movido a energia eléctrica, é veementemente recomendado para, procedimentos das vias aéreas, com larga probabilidade de provocarem aerossóis, em doentes suspeito da SRA ([Kamming](#)).

## Triagem

A identificação de pessoas que possam estar em risco de contrair SRA à chegada a um estabelecimento de saúde ou consultório é difícil, e requer mudanças no modo como a avaliação médica é conduzida. Recomendações interinas revistas para triagem recomendam que todos os doentes em estabelecimentos de cuidados ambulatoriais devem ser avaliados imediatamente após apresentarem febre, sintomas respiratórios, viagens recentes, e contacto próximo com doentes com suspeita de terem SRA:

- [Updated Interim Domestic Guidelines for Triage and Disposition of Patients Who May Have Severe Acute Respiratory Syndrome \(SARS\)](#)

Orientações no rastreio para facilitar a identificação de possíveis doentes com SRA, em estabelecimentos de ambulatório:  
[http://www.cdc.gov/ncidod/sars/triage\\_interim\\_guidance.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/triage_interim_guidance.htm)

### Fontes da Internet

Os médicos que efectuam controlo da infecção, os clínicos que administram cuidados a doentes com suspeita da SRA e os indivíduos que podem ter contacto com outros que são casos suspeitos, devem consultar com frequência as directrizes do CDC “SARS Infection Control and Exposure Management” (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic.htm>):

[Updated Interim Domestic Infection Control Guidance in the Healthcare and Community Setting for Patients with Suspected SARS.](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm) São recomendadas precauções até a epidemiologia da transmissão da doença ser melhor compreendida (ver detalhes a seguir);  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm>):

[Interim Domestic Guidance on the Use of Respirators to Prevent Transmission of SARS;](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm)  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm>

[Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected SARS;](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm)  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm>

Precauções para procedimentos, tais como tratamentos com medicação aerossolizada (ex. albuterol), diagnóstico de indução da expectoração, broncoscopia, sucção das vias aéreas e entubação endo-traqueal.

[Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with SARS;](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sarslabguide.htm)  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sarslabguide.htm>

Ver também o artigo “Infection Control Guidance for Handling of Human Remains of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Decedents” publicado pela Health Canada em <http://SARSReference.com/link.php?id=17>

***CDC: Recomendações Nacionais periódicas e actualizadas de controlo de infecção em estabelecimentos de cuidados de saúde e estabelecimentos públicos para doentes suspeitos de terem SRA***

Revisto: 1 de Maio de 2003

Verificar com regularidade as novas actualizações:  
<http://www.cdc.gov/ncidod/SRA/infectioncontrol.htm>

Em todos os contactos com doentes suspeitos da SRA, é imprescindível uma cuidadosa lavagem das mãos, incluindo a lavagem das mãos com água e sabão; se as mãos não estiverem visivelmente sujas podem ser utilizados toalhetes à base de álcool em alternativa à lavagem das mãos, Acesso a mais informações sobre higiene das mãos em [www.cdc.gov/handhygiene](http://www.cdc.gov/handhygiene)

#### **No local de internamento do doente:**

Se um doente suspeito de ter SRA é admitido no hospital, os profissionais do controlo de infecção devem ser imediatamente notificados. As medidas de controlo de infecção para os doentes internados ([www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isolat.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isolat.htm)) devem incluir:

- precauções padronizadas (ex. higiene das mãos); adicionalmente a estas precauções de rotina, os profissionais de cuidados de saúde devem utilizar protecção ocular no contacto com o doente.
- Precauções no contacto com o doente (ex. utilização de batas e luvas no contacto com o doente ou no seu meio)
- Precauções relacionadas com o meio (ex. quarto de isolamento com pressão negativa relativamente à área circundante e utilização de máscaras filtrantes N-95 descartáveis para as pessoas que entrarem no quarto).

Se as precauções ambientais não conseguirem ser totalmente implementadas, os doentes devem ser colocados num quarto privado, e todas as pessoas que entrem no quarto devem utilizar máscaras N-95. Quando possível, deve ser feito um teste qualitativo de ajuste da máscara; informação detalhada sobre a verificação de ajuste da máscara está acessível em <http://SARSReference.com/link.php?id=4>

Se as máscaras N-95 não estiverem disponíveis aos profissionais de saúde, devem ser utilizadas máscaras cirúrgicas. Independentemente da disponibilidade de meios para as precauções ambientais, as precauções estandardizadas e as de contacto devem ser implementadas para todos os doentes suspeitos de terem SRA.

#### **Nos locais de atendimento de doentes em regime de ambulatório:**

- As pessoas que procurem cuidados de saúde para infecções respiratórias agudas devem ser inquiridas sobre a possível exposição a alguém com SRA ou sobre uma viagem recente a áreas afectadas pelo SRA. Se existem suspeitas da SRA, devem ser providenciadas e colocadas máscaras cirúrgicas sobre o nariz e boca do doente. Se não é possível colocar a máscara, o doente deve ser instado a colocar um pano descartável sobre o nariz e boca quando tossir, conversar ou espirrar. Separar o doente de outros que estejam na recepção o mais cedo possível, preferencialmente num quarto privado com pressão negativa relativamente à área circundante.

- todos os profissionais de saúde devem usar máscaras N-95 quando tomam conta de doentes com suspeita da SRA. Para além disso, os profissionais de saúde devem seguir as precauções estandardizadas (ex. higiene das mãos), precauções de contacto (ex. utilização de batas e luvas no contacto com doentes ou com o seu meio) e utilização de protecção ocular em todo o contacto com o doente.

Para mais informações ver as recomendações de triagem neste *website*.

#### **Nos locais de habitação:**

É recomendável a colocação de uma máscara cirúrgica nos doentes com suspeita da SRA durante o contacto em casa com outros indivíduos. Se o doente não for capaz de usar uma máscara, pode ser prudente para os restantes habitantes a utilização de máscaras cirúrgicas quando em contacto próximo com o doente. Os membros da residência em contacto com o doente devem ser lembrados da necessidade de uma cuidadosa higiene das mãos, que inclui a lavagem das mãos com água e sabão; se as mãos não estiverem visivelmente sujas, podem ser utilizados toalhetes de lavagem de mãos à base de álcool. Para mais informações ver as recomendações para as habitações neste *website*.

#### **Definição de caso para suspeita da Síndrome Respiratória Aguda (SRA)**

Os profissionais de saúde devem aplicar as precauções apropriadas de controlo de infecção em qualquer contacto com doentes com suspeita da SRA. A definição de caso para suspeita da SRA está sujeito a mudanças, particularmente no que se refere à história de transmissão em viagem que é notificada noutras regiões geográficas; a definição mais actual está acessível em Definição de Caso de Síndrome Agudo Respiratório (SRA) nesta página da *web*.

#### **Informação adicional**

Um resumo em *powerpoint* sobre as intervenções em saúde pública, foi recentemente apresentado na reunião da OMS em Kuala Lumpur:

“Severe Acute Respiratory Syndrome: Response from Hong Kong” de Yeoh EK:  
<http://SARSReference.com/link.php?id=14>

#### **Controlo da infecção nas habitações**

Os profissionais de saúde devem ter um grande grau de suspeita se eles ou os seus familiares desenvolverem febre ou sintomas sugestivos de síndrome respiratório agudo. Devem apresentar-se nos hospitais em vez de auto-tratarem em casa, colocando desse modo os seus familiares em risco (Chan-Yeung).

De modo a evitar a transmissão secundária, as pessoas que contactem com indivíduos com SRA devem estar vigilantes ao aparecimento de febre ou sintomas respiratórios. Se esses sintomas se desenvolverem, as pessoas expostas devem evitar o contacto com outros, procurar imediatamente os

cuidados médicos, e pôr em prática as precauções de controlo de infecção recomendadas para os doentes com SRA. Os residentes da casa e outros indivíduos próximos do doente com SRA devem ser activamente monitorizados pelo departamento local de saúde.

Consulte com frequência as recomendações do CDC “SRA infection control and Exposure Management” : <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic.htm>

- Interim guidance on infection control precautions for patients with suspected SRA and close contacts in households (ver em baixo-tradução do título) <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic-closecontacts.htm>
- Interim domestic guidance on persons who may have been exposed to patients with suspected SRA <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/exposuremanagement.htm>
- Interim domestic guidance for management of exposures to SRA for health-care and other institutional settings <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/exposureguidance.htm>
- 

Os indivíduos que tenham contactado com casos comprovados devem manter-se eles próprios isolados até que o período de incubação termine. Depois do contacto com doentes com sintomas respiratórios, é necessária uma cuidadosa higiene das mãos, com lavagem com água e sabão.

**CDC: Interim Guidance on Infection Control Precautions for Patients with suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Close Contacts in Households**

Revisto: 29 de Abril

Consultar frequentemente para as actualizações:

<http://www.cdc.gov/ncidod/SRA/ic-closecontacts.htm>

Os doentes com SRA colocam em risco de transmissão os residentes e os profissionais de saúde que com eles contactam mais proximamente. É desconhecido a duração de tempo antes e depois da instalação dos sintomas, durante o qual o doente com SRA pode transmitir a doença aos outros. As seguintes medidas de controlo de infecção são recomendadas para os doentes com suspeita da SRA em casas ou estabelecimentos residenciais. Estas recomendações estão baseadas na experiência até ao momento nos Estados Unidos da América e pode ser revista à medida que mais informação fica disponível.

- 1- Os doentes com SRA devem limitar as suas interações fora de casa e não devem ir trabalhar, à escola e infantários, ou outras áreas públicas até 10 dias após o fim da febre, e desde que os sintomas respiratórios estejam ausentes ou em vias de melhoramento. Durante este período

as precauções de controlo de infecção devem ser aplicadas, como descrito em baixo, de modo a minimizar o potencial de transmissão.

- 2- Todos os membros da habitação de um doente com SRA devem seguir cuidadosamente as recomendações para a higiene das mãos (ex. lavagem frequente das mãos ou utilização de toalhetes à base de álcool), particularmente após o contacto com fluidos corporais (ex. secreções respiratórias, urina ou fezes). Ver para mais detalhes na higiene das mãos “Guideline for Hand Hygiene in Health –Care Settings”.
- 3- A utilização de luvas descartáveis deve ser considerada em qualquer contacto directo com fluidos corporais de um doente com SRA. **No entanto, as luvas não têm como finalidade substituir uma higiene das mãos apropriada.** Imediatamente após actos que envolvam o contacto com fluidos corporais, as luvas devem ser removidas e inutilizadas, e as mãos devem ser lavadas. As luvas nunca devem ser lavadas e reutilizadas.
- 4- Todo o doente com SRA deve ser avisado para cobrir a sua boca e nariz com um pano quando tosse ou espirra. Se possível, o doente com SRA deve usar uma máscara cirúrgica durante o contacto com pessoas não infectadas para impedir a disseminação de gotículas infecciosas. Quando um doente com SRA não pode usar uma máscara cirúrgica, os restantes habitantes da residência devem utilizar máscaras cirúrgicas no contacto com o doente.
- 5- A partilha de utensílios de alimentação, toalhas, e roupa de cama entre os doentes com SRA e os outros habitantes deve ser evitada, apesar desses itens poderem ser utilizados pelos outros após a limpeza de rotina (ex. lavagem com sabão e água quente). As superfícies expostas sujas com fluidos corporais devem ser limpas com um desinfectante doméstico de acordo com as instruções do fabricante; devem ser usadas luvas durante estas actividades.
- 6- Os lixos domésticos contaminados com fluidos corporais de doentes com SRA, incluindo toalhetes faciais e máscaras cirúrgicas, devem ser inutilizados como o lixo normal.
- 7- Os habitantes da casa e outros contactos próximos do doente com SRA devem ser activamente monitorizados pelos departamentos locais de saúde.
- 8- Os habitantes da casa e outros contactos próximos do doente com SRA devem estar vigilantes ao aparecimento de febre ou sintomas respiratórios, e se estes se desenvolverem devem procurar uma avaliação dos cuidados de saúde. **Antes da avaliação, os prestadores de cuidados de saúde devem ser informados que se trata de um indivíduo que contactou proximamente com um doente com SRA, de modo que se tomem as providências necessárias para impedir a transmissão a outros no estabelecimento de saúde.** Os habitantes da casa e outros contactos próximos do doente com SRA que apresentem sintomas da SRA devem tomar as mesmas precauções que as recomendadas para o doente com SRA.
- 9- Actualmente, na ausência de febre ou sintomas respiratórios, os habitantes da casa e outros contactos próximos do doente com SRA

não necessitam de limitar as suas actividades fora de casa.

Links relacionados:

*SRA Information for Patients and their close contacts*  
<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/closecontacts.htm>

### **Possível Transmissão a partir de Animais**

O SRA-CoV foi encontrado em 3 espécies animais retiradas de um mercado no Sul da China (civetas, furões chineses e texugos). Como medida de precaução, os indivíduos que podem contactar com estas espécies ou seus produtos derivados, incluindo fluídos orgânicos e excreções, devem estar atentos aos possíveis riscos para a saúde, particularmente durante contactos próximos com a manipulação e o abate e possivelmente processamento de alimentos e consumo ([WHO Update 64](#)).

### **Depois do Surto**

Quando se pensava que o surto de Toronto já tinha terminado, um caso não diagnosticado no North York General Hospital causou um segundo surto entre outros doentes, familiares e profissionais de saúde.

As medidas de controlo da infecção, podem ter sido terminadas demasiado precocemente. Durante o início e meados de Maio, tal como recomendado pelas directivas de controlo da SRA provinciais, os hospitais descontinuaram as precauções alargadas devido à SRA (i.e. precauções para contactos de rotina, com utilização de máscaras N95 ou respirador equivalente), para doentes não-SRA sem sintomas respiratórios em todas as áreas do hospital, além do departamento de urgências e a unidade de cuidados intensivos. Adicionalmente, os profissionais de saúde já não eram obrigados a usar máscaras ou respiradores por rotina em todo o hospital, ou a manterem-se à distância uns dos outros, enquanto comiam. No hospital que esteve na origem do segundo surto, as alterações de procedimentos foram instituídas no dia 8 de Maio; o número de visitantes permitido durante um período de 4 horas manteve-se restrito a um, mas o número de doentes a quem eram permitidas visitas, aumentou ([MMWR; 52:547-50](#)).

Manter um nível elevado de suspeita para a SRA, da parte dos profissionais de saúde e equipa de controlo da infecção, é portanto crítico, particularmente após o declínio nos casos da SRA notificados. A prevenção de infecções da SRA associadas aos cuidados de saúde tem de envolver os profissionais de saúde, doentes, visitantes e a comunidade ([MMWR; 52: 547-50](#)).

### **Conclusões**

Uma das mais importantes lições, aprendidas até à data é o poder decisivo de um compromisso político de alto nível, para conter um surto, mesmo quando faltam mecanismos sofisticados de controlo. A SRA está perto de ser derrotada, pela aplicação diligente e não compassiva- a uma escala



monumental- de medidas de controlo muito antigas: isolamento, rastreio dos contactos e monitorização, quarentena e restrições a viagens. Outras medidas de sucesso incluem a designação de hospital dedicados à SRA, para minimização do risco de alastramento a outros hospitais, campanhas nos mass media para educar as populações e encorajar a rápida notificação dos sintomas e o estabelecimento de clínicas da febre para aliviar a pressão sobre as salas das urgências, que também têm sido o local de novas infecções. O rastreio nos aeroportos e outros pontos de fronteira e através de verificações da febre, em grupos seleccionados da população, também tem sido eficaz (WHO Update 83).

Todas estas medidas contribuíram para a rápida detecção e isolamento de novas fontes da infecção- uma etapa-chave, na via para quebrar a cadeia de transmissão. Dada a importância das acções e atitudes de apoio das populações, a mais importante “ferramenta” de controlo, para colocar a SRA sob controlo, pode muito bem ser o termómetro (WHO Update 83).

### Referências Bibliográficas

1. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289:2801-9. Published online June 4. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289/21/2801>
2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:226-228. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>
3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
6. CDC. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome - Toronto, Canada, 2003. MMWR 2003; 52: 547-50. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5223a4.htm>
7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). March 20, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accessed May 3, 2003).
8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
9. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, Wittum TE, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. Am J Vet Res 2001; 62: 1436-41. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>

10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003 <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>
12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003; 168. Published online on Apr. 25, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>
13. Fisher DA, Chew M, Lim YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. *MJA* 2003; Published online May 19. [http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245\\_fm.pdf](http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245_fm.pdf)
14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. Main Findings of the Investigation. [http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy\\_e.pdf](http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf) (accessed April 30).
15. Health Canada. Infection Control Guidance for Respirators (Masks) worn by Health Care Workers. Accessed July 3. <http://SARSReference.com/link.php?id=13>
16. Health Canada. Infection Control Guidance for Handling of Human Remains of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Decedents. Accessed July 3. <http://SARSReference.com/link.php?id=17>
17. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
18. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. *Lancet* 2003b; 361: 1984-5.
19. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
20. Kamming D, Gardam M, Chung F. Anaesthesia and SARS. *Br J Anaest* 2003; 90: 715-8.
21. Masur H, Emanuel E, Lane HC. Severe acute respiratory syndrome – proving care in the face of uncertainty. *JAMA* 2003; 289:2861-3. Published online May 06, 2003.
22. Mukherjee RK, Back MF, Lu JJ, Shakespeare TP, Wynne CJ. Hiding in the Bunker: Challenges for a radiation oncology department operating in the Severe Acute Respiratory Syndrome outbreak. *Australasian Radiology* 2003; 47: 143-5. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12780442>
23. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
24. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361. <http://SARSReference.com/link.php?id=6>

25. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
26. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [early online release 2003 Apr 8]. Available: <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf> (accessed April 24, 2003).
27. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. *Lancet* 2003. <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>
28. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
29. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354-8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
30. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
31. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519-20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>
32. So L, Lau A, Yam L, Cheung T, Poon E, Yung R, Yuen K. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1615-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12>
33. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=5> (accessed May 4)
34. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003. [http://www.who.int/csr/media/sars\\_wha.pdf](http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf)
35. WHO, WER 20/2003. SARS Outbreak in the Philippines. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 189-192. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7820.pdf>
36. WHO, WER 22/2003. SARS Outbreak in the Philippines. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 189-192. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7822.pdf>
37. WHO Update 50. WHO extends its SARS-related travel advice to Tianjin, Inner Mongolia and Taipei in China. [http://www.who.int/entity/csr/sars/archive/2003\\_05\\_08/en](http://www.who.int/entity/csr/sars/archive/2003_05_08/en)
38. WHO Update 64. Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_05\\_23b/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_23b/en)

39. WHO Update 70. Singapore removed from list of areas with local SARS transmission. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_05\\_30a/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_30a/en)
40. WHO Update 83. One hundred days into the outbreak. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_18/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_18/en)
41. WHO Update 96. Update 96 - Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_05/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/)
42. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June, 2003. Kuala Lumpur.

## 6. Definição de Caso

(Traduzido por: Cláudia Furtado)

### Definição de Caso da OMS

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), um caso suspeito é definido como sendo doença, num indivíduo que apresente febre confirmada (temperatura >38°C), sintomas do tracto respiratório inferior, e tenha contactado com uma pessoa que se pense ter SRA ou uma história de viagem para áreas geográficas onde há transmissão documentada da doença.

Um caso suspeito com 1) radiografia ao tórax com sinais de pneumonia 2) síndrome de dificuldades respiratórias agudas, ou 3) uma doença respiratória sem explicação que resulta em óbito, cuja autópsia revela factos consistentes com a patologia do SRA sem uma causa identificável é considerado um caso provável.

A Definição de Caso da OMS está disponível em:

<http://www.who.int/csr/SRA/casedefintion/en/>.

Os clínicos são aconselhados a que os doentes não devem ter a sua categoria de definição de caso diminuída, enquanto aguardam pelos resultados dos testes laboratoriais ou na base de resultados negativos. Ver *Use of laboratory methods for SARS diagnosis*, <http://www.who.int/srr/sars/labmethod/>

### Caso Suspeito

1. Um indivíduo que se apresente depois de 1 de Novembro de 2002 <sup>1</sup> com história de:

- febre alta (>38°C)

E

- tosse ou dificuldade em respirar

E uma ou mais das seguintes exposições nos 10 dias que antecederam a instalação dos sintomas:

- contacto próximo <sup>2</sup> com uma pessoa suspeita de ter SRA ou de ser um caso provável da SRA;

- história de viagem a uma área com transmissão local recente da SRA

- residir numa área com transmissão local recente da SRA

2. Um indivíduo com uma doença respiratória aguda sem explicação resultando no óbito após 1 de Novembro de 2002 <sup>1</sup>, mas no qual não foi efectuada autópsia

E uma ou mais das seguintes exposições nos 10 dias que antecederam a instalação dos sintomas:

- contacto próximo<sup>2</sup> com uma pessoa suspeita de ter SRA ou de ser um caso provável da SRA;
- história de viagem a uma área com transmissão local recente da SRA
  
- residir numa área com transmissão local recente da SRA

<sup>1</sup> O período de vigilância inicia-se em 1 de Novembro de 2002 para encontrar casos de pneumonia atípica, agora reconhecida como SRA. A transmissão internacional SRA foi relatada pela primeira vez em Março de 2003 para casos contraídos em Fevereiro de 2003.

<sup>2</sup> Contacto próximo: ter tomado conta, ter convivido, ou ter contacto directo com secreções respiratórias ou fluidos corporais de um caso suspeito ou provável da SRA.

### **Caso Provável**

1. Um caso suspeito com comprovação radiológica de infiltrados consistente com o raio-X do tórax de doentes com pneumonia ou síndrome de dificuldades respiratórias (SDR).
2. Um caso suspeito da SRA que é positivo para o vírus corona do SRA num ou mais ensaios. Ver *Use of laboratory methods for SARS diagnosis* <http://www.who.int/srr/sars/labmethod/>
3. um caso suspeito com autópsia consistente com a patologia de SDR sem uma causa identificável.

### **Crítérios de Exclusão**

Um caso deve ser excluído se um diagnóstico alternativo conseguir explicar totalmente a doença.

### **Reclassificação dos Casos**

A SRA é actualmente um diagnóstico de exclusão, o estado de um caso declarado pode mudar ao longo do tempo. Um doente deve sempre ser tratado apropriadamente do ponto de vista clínico, independentemente do seu estado de caso.

- Um caso inicialmente classificado de suspeito ou provável, para o qual um diagnóstico alternativo pode explicar totalmente a doença, deve ser excluído depois de se ter analisado cuidadosamente a hipótese de co-infecção.
- um caso suspeito que, depois de investigado, corresponde à definição de caso provável deve ser reclassificado de caso “provável”.

- Um caso suspeito com um raio X do tórax normal deve ser tratado, como se julgar apropriado, e monitorizado durante 7 dias. Aqueles casos cuja recuperação é inadequada devem ser reavaliados por radiografia ao tórax.
- os casos suspeitos nos quais a recuperação é adequada mas cuja doença não pode ser explicada por um diagnóstico alternativo devem manter-se como “suspeitos”.
- um caso suspeito que venha a falecer, e no qual não é realizada autópsia, deve continuar a ser classificado como “suspeito”. No entanto, se esse caso for identificado como fazendo parte da cadeia de transmissão do SRA, o caso deve ser reclassificado como “provável”.
- se a autópsia é realizada e não existe evidência patológica de SDR, o caso deve ser “excluído”.

### Definição de Caso pelo CDC

O Centro para controlo da doença e prevenção adicionou critérios laboratoriais para a evidência de infecção com o vírus corona-associado ao SRA (SRA-CoV) à definição de caso interina.

Utilizando os novos critérios laboratoriais, um caso da SRA está confirmado laboratorialmente se um dos seguintes critérios for satisfeito:

- detecção do anticorpo do SRA-CoV por fluorescência indirecta do anticorpo(FIA) ou por *enzyme-linked immunoasorbent assay* (ELISA)
- isolamento do SRA-CoV em cultura de tecidos
- detecção do RNA do SRA-CoV por *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR), que deve ser confirmada por um segundo teste PCR.

Resultados laboratoriais negativos para o PCR, cultura do vírus, ou testes ao anticorpo obtidos dentro dos 21 dias de doença não excluem a infecção por vírus corona. Nestes casos, um teste ao anticorpo obtido para além dos 21 dias após a instalação da doença é necessário para determinar a infecção.

O “ Update Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SRA)”, publicado a 6 Junho de 2003 está disponível na Internet em: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.html>

## 7. Testes de Diagnóstico

Wolfgang Preiser, Christian Drosten  
(Traduzido por: Cristina Castilho e Cunha)

### Introdução

Apesar do rápido progresso inicial na descoberta do agente causal (ver capítulo 2: Virologia) e do desenvolvimento precoce de testes de diagnóstico, a evolução no estabelecimento de testes laboratoriais para a SRA foi mais lento do que se esperava.

Enquanto vários ensaios moleculares (baseados em PCR) foram desenvolvidos por diferentes grupos por todo mundo, e apesar de um desses testes estar disponível comercialmente, os resultados dos mesmos, ainda não permitem excluir os casos suspeitos da SRA, de acordo com as recomendações actuais da OMS.

A ausência contínua de testes laboratoriais rápidos para ajudar no diagnóstico dos casos suspeitos da SRA torna esta área numa prioridade para o esforço de pesquisa no futuro ([WHO, update 71](#)).

Em muitas doenças virais a disseminação do vírus é maior durante o início da fase sintomática, i.e. durante e imediatamente após o aparecimento dos sintomas. Infelizmente, a excreção do vírus é comparativamente baixa durante a fase inicial da SRA. Atinge um pico nas amostras respiratórias e fezes por volta do 10º dia após a instalação da doença. De modo a obter um diagnóstico precoce, é portanto necessário usar testes muito sensíveis que sejam capazes de detectar níveis muito baixos do genoma viral que está presente durante os primeiros dias da doença.

Uma vez que os testes disponíveis actualmente não são de uma maneira geral, capazes de detectar as pequenas quantidades de vírus corona (SRA-CoV) presente, não têm ainda um papel importante no controlo e manutenção dos casos. Como os doentes com SRA são capazes de infectar outros, durante a fase inicial, precisam de ser detectados de forma eficaz e rapidamente isolados. ([WHO, update 71](#))

Os resultados do primeiro estudo clínico sobre a SRA estão agora disponíveis e capazes de lançar luz sobre a utilidade clínica de vários testes em diferentes amostras e em diferentes períodos de tempo. Numa série, a seroconversão das IgG foi documentada em 93% dos doentes ao fim de, em média 20 dias; cerca de 50% dos doentes apresentaram seroconversão ao fim de 15 dias após o aparecimento dos sintomas ([Peiris](#)).

No mesmo estudo, o RNA do vírus corona associado à SRA foi detectado nos aspirados nasofaríngeos por *RT-PCR* em 20 doentes (32%) no início da doença (em média 3,2 dias após o aparecimento dos sintomas) e em 68% ao 14º dia ([Peiris](#)). A quantificação revelou que a carga viral atinge um máximo ao dia 10 com um valor geométrico médio de  $1,9 \times 10^7$  cópias por ml, comparado



com valores de  $2,3 \times 10^5$  cópias por ml e  $9,8 \times 10^4$  cópias por ml respectivamente nos dias 5 e 15 (Peiris).

Para além disso, O RNA viral foi detectado em 97% das amostras de fezes colhidas mais tarde (média de 14,2 dias após a instalação). De modo similar, o RNA viral foi detectado em 42% das amostras de urina colhidas em média ao fim de 15,2 dias após o aparecimento dos sintomas (Peiris).

Como tal, os autores concluem que apesar da detecção do RNA viral nos aspirados nasofaríngeos ter uma sensibilidade de apenas 32%, o teste de múltiplas amostras de aspirados nasofaríngeos e de amostras de fezes pode aumentar o valor predictivo do ensaio de RT-PCR (Peiris).

### Testes laboratoriais

Devido aos esforços da rede de colaboração multicêntrica de laboratórios, coordenada pela OMS, os testes para o novo vírus corona foram desenvolvidos a uma velocidade sem precedentes (SRA: Laboratory diagnostic tests-29 April 2003; <http://www.who.int/csr/SRA/diagnostictests/en/>). As amostras de casos suspeitos e prováveis da SRA foram analisadas para o SRA-CoV durante algum tempo em vários países, incluindo Canadá, França, Alemanha, Hong Kong, Itália, Japão, Países Baixos, Singapura, Reino Unido e Estados Unidos da América.

No entanto, até estarem disponíveis reagentes padronizados para detecção do vírus e de anticorpos e os testes terem sido validados na prática, o diagnóstico da SRA mantém-se baseado em achados clínicos e epidemiológicos. A definição revista de caso de 1 de Maio de 2003, (ver: <http://www.who.int/csr/SRA/casedefinition/en/>), inclui pela primeira vez os resultados laboratoriais: um caso suspeito da SRA, que é positivo para SRA-CoV em um ou mais ensaios, deve ser classificado como um caso provável. Presentemente não há critérios definidos para os resultados dos testes, para confirmação ou rejeição do diagnóstico da SRA.

Os resultados laboratoriais positivos para outros agentes conhecidos causadores de pneumonia atípica, tais como a *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus influenza e parainfluenza, e outros podem servir como critério de exclusão: de acordo com a definição de caso, um caso deve ser excluído se há um diagnóstico alternativo que pode explicar completamente, a doença. Contudo, a possibilidade de uma infecção dupla, não deve ser totalmente excluída.

### Testes moleculares

O RNA SRA-CoV-específico, pode ser detectado por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em várias amostras clínicas, tais como sangue, fezes, secreções respiratórias ou tecidos orgânicos. Um número de protocolos PCR desenvolvidos por membros da rede de laboratórios coordenados pela OMS, estão disponíveis no *site* desta instituição (<http://www.who.int/csr/SRA/primers/en/>). Está também disponível, um *kit* de

teste 5'-nuclease RT-PCR com *primers* e controlos positivos e negativos desenvolvidos pelo Bernhard Nocht Institute (<http://www.bni-hamburg.de>; Drosten et al.) (<http://www.artus-biotech.de>).

Foi disponibilizada uma preparação padrão inactivada, para efeitos de diagnóstico, através da *European Network for Imported Viral Infections* (ENIVD, <http://www.enivd.de>).

A ENIVD está também a preparar um esquema internacional de avaliação externa da qualidade, para os ensaios da SRA-CoV.

Apesar da sua, por vezes, elevada sensibilidade, os testes de PCR existentes, não podem excluir, com certeza, a presença do vírus SRA nos doentes (Peiris, McIntosh, Poon).

Por outro lado, a contaminação de amostras nos laboratórios, pode levar a resultados falsos positivos. Foram por isso, elaboradas pela OMS, directrizes restritivas sob o controlo de qualidade laboratorial e testes de confirmação (<http://www.who.int/csr/SRA/labmethods/en/>).

Um resultado positivo válido de PCR, indica que há material genético (RNA), do vírus SRA-CoV na amostra. Mas não quer todavia significar, que o vírus existente é infeccioso, ou que está presente numa quantidade suficientemente grande para infectar outro indivíduo.

Um resultado de PCR negativo não exclui a SRA. Além da possibilidade de obtenção de resultados incorrectos, resultados de testes falsos negativos (ex. por falta de sensibilidade), as amostras podem não ter sido colhidas num período em que estivesse presente o vírus ou o seu material genético.

Actualmente, estão a ser efectuados esforços para aumentar a sensibilidade dos ensaios de PCR e aumentar a sua utilidade clínica. Uma abordagem é amplificar outro gene do SRA-CoV, em vez do até agora usado, gene da polimerase. Devido à estratégia única de transcrição dos vírus corona, um PCR que tenha como alvo a nucleoproteína, pode ter maior sensibilidade. Enquanto se fazem avaliações desse tipo de PCR, o protocolo está já disponível no Bernhard Nocht Institute.

## Isolamento Viral

A presença de vírus infecciosos pode ser detectada pela inoculação de culturas celulares adequadas (ex. células Vero), com amostras dos doentes (tais como, secreções respiratórias, sangue ou fezes) obtendo-se a propagação do vírus *in vitro*. Depois de isolado, o vírus tem de ser identificado como SRA-CoV, com utilização de outros testes. A cultura celular é um procedimento muito trabalhoso, mas actualmente (com a excepção dos ensaios em animais), apenas se pretende mostrar a existência de um vírus vivo. Tem de ser executada, pelo menos em condições de biosegurança nível 3 (BSL-3) (ver a seguir). Resultados positivos de cultura celular indicam a presença de vírus vivo SRA-CoV, na amostra estudada. Resultados negativos de cultura celular, não excluem a SRA (ver resultados negativos de PCR).

## Detecção de Anticorpos

A detecção de anticorpos (Ac) produzidos em resposta à infecção por SRA-CoV, pode ser facultada por vários métodos. Os diferentes tipos de Ac (IgM e IgG) surgem e sofrem alterações de níveis durante o curso da infecção. Podem ser indetectáveis nas fases iniciais da infecção. A IgG normalmente mantém-se detectável após a resolução da infecção.

*Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)*: um teste que detecta a mistura de Ac IgM e IgG no soro de doentes com SRA, que se traduz em resultados positivos fiáveis, ao 21º dia, após o início da infecção.

*Ensaio de Imunofluorescência (IFA)*: Este ensaio requer a utilização de células infectadas com SRA-CoV, fixadas numa lâmina de microscópio: os Ac do doente ligam-se aos antigénios virais e são detectados por Ac secundários contra os Ac IgM, IgG ou ambos, marcados por imunofluorescência. É necessária a utilização de um microscópio de imunofluorescência. O IFA, proporciona resultados positivos, normalmente, cerca do 10º dia, após o início da infecção. Os resultados podem ser quantificados pela utilização de titulações em série de soros de doentes. O SRA-CoV e IFA manufacturado pela Euroimmun AG (Sekamp31, D-23560 Lubeck, Alemanha; <http://www.euroimmun.de>) está agora disponível comercialmente para a detecção de IgM e IgG do SRA-CoV.

*Ensaio de Neutralização (NT)*: Este ensaio avalia e quantifica, por titulação, a capacidade dos soros dos doentes, para neutralizar a infectividade do SRA-CoV em cultura celular. O NT é portanto, provavelmente a melhor correlação de imunidade. Contudo, devido ao uso do vírus infeccioso, está limitado às instituições com instalações BSL-3.

## Interpretação

Os resultados positivos de ensaios de Ac indicam uma infecção prévia por SRA-CoV. A seroconversão de negativo para positivo, ou um aumento de 4x no título de Ac, de um soro agudo a convalescente, indica uma infecção recente. Um resultado de Ac negativo, após o 21º dia a contar do início da infecção, poderá indicar que não houve infecção por SRA-CoV. Parece não existir seroprevalência de *background* contra o SRA-CoV, nas populações de controlo, até agora rastreadas. Os ensaios para detecção de Ac permitem o diagnóstico indirecto de infecção por SRA-CoV e não são adequados durante a fase aguda da doença; têm a vantagem de serem bastante independentes do tipo de amostra e do período temporal, em comparação com outros métodos de detecção viral.

## Limitações

Todos os ensaios para o SRA-CoV, até agora disponíveis, têm limitações. É por isso, necessária uma precaução extrema nas decisões clínicas de tratamento, baseadas em resultados de ensaios virológicos. Para mais

detalhes consultar O Update 39 da OMS, “Caution urged when using diagnostic tests”: [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_25/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_25/en/). Especialmente os resultados falsos negativos ( devido a baixa sensibilidade, tipo de amostra desadequado, período temporal da amostragem, etc.), podem dar uma noção errada de segurança; no pior cenário, podem permitir que indivíduos portadores do SRA-CoV, e logo capazes de infectar outros, escapem à detecção.

Para auxiliar à melhor compreensão da SRA, a OMS recomenda que sejam conservadas amostras sequenciadas de doentes, com suspeita ou provável SRA - e também dos contactos, que não estejam doentes - para uso futuro. Tal procedimento é particularmente importante, para os primeiros casos (re)conhecidos em países, onde a SRA não foi previamente notificada. Os dados da história clínica e dos contactos, devem ser igualmente recolhidos, para obtermos uma melhor compreensão do padrão de contágio do SRA-CoV e o período de transmissão. As referidas amostras de doentes, devem ser adequadas para ensaios de cultura viral, PCR, detecção de antigénios, imunomarcacão e/ou ensaios de detecção serológica de Ac. Para mais detalhes, consultar o documento “Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome (SRA) diagnostic tests”, <http://www.who.int/csr/SRA/sampling/en/>. A OMS também encoraja cada país a designar um laboratório de referência para investigação e/ou referenciação de amostras de possíveis doentes com SRA.

### **Considerações de Biosegurança**

Até agora, ainda não foi notificado qualquer caso de infecção por SRA-CoV associada à manipulação laboratorial. No entanto, a OMS elaborou directrizes de biosegurança, para a manipulação de amostras clínicas associadas a casos da SRA e materiais derivados da investigação laboratorial sobre a SRA. (a 25 de Abril de 2003; ver [http://www.who.int/csr/SRA/biosafety2003\\_04\\_25/en/](http://www.who.int/csr/SRA/biosafety2003_04_25/en/)). Devem ser empreendidas as medidas adequadas, para evitar o contágio potencial, por gotículas, ar e/ou superfícies contaminadas e objectos, com ênfase particular para a prevenção da produção accidental de aerossóis.

Para os ensaios de diagnóstico de rotina, das amostras de sangue e de soro, as manipulações que envolvem partículas virais reconhecidamente inactivadas e/ou incompletas (lisadas, fixadas ou tratadas de outra forma), porções não-infecciosas do genoma viral, exames de rotina a culturas micóticas ou bacterianas e o embalamento final de amostras (já colocadas num contentor primário descontaminado e selado), para transporte até laboratórios de diagnóstico, para continuação dos ensaios, instalações BSL-2, com métodos de trabalho BSL-2, são dadas como suficientes. Qualquer procedimento que possa dar origem a aerossóis, deve ser realizado num local com segurança biológica e o pessoal do laboratório deverá utilizar óculos de protecção e uma máscara cirúrgica, adicionalmente ao equipamento de protecção padrão, tal como luvas, etc..

A cultura celular *in vitro* de um agente etiológico e a manipulação, que envolvam crescimento ou concentração desse mesmo agente, necessitam de instalações BSL-3 e procedimentos de trabalho BSL-3.

A “Dangerous Goods Regulations (2003)” actual, da International Air Transport Association (IATA), permite que sejam transportadas amostras conhecidas ou suspeitas de conterem o agente da SRA, como UN3373 “Diagnostic specimens”, desde que sejam transportadas para fins de diagnóstico ou investigação. As amostras transportadas para qualquer outra finalidade, e as culturas preparadas para dar origem deliberada a agentes patogénicos, devem ser transportadas como UN2814 e marcadas como: “infectious substance, affecting humans (Severe Acute Respiratory Syndrome vírus)”. Todas as amostras transportadas (UN3373 ou UN2814) devem ser embaladas, numa embalagem tripla, que consiste em três camadas de embalagem.

Informações mais detalhadas, acerca de instalações e procedimentos de segurança, podem ser consultadas no “WHO Laboratory Safety Manual, 2nd revised edition”, disponível no *site* da OMS (<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labbiosafety.pdf>).

## Resumo

Além de permitir o diagnóstico rápido da infecção por SRA, a disponibilidade de ensaios de diagnóstico vai apoiar a abordagem a questões importantes como, o período de contágio do vírus (e comunicabilidade) durante a convalescença, a presença do vírus em diferentes fluídos e secreções corporais e a presença de contágio durante o período de incubação.

Até ser atingido um determinado grau de padronização e de garantia da qualidade, para os ensaios laboratoriais do SRA-CoV, os resultados dos testes devem ser utilizados com a maior precaução, em situações clínicas. Aconselha-se veementemente, a verificação atempada das actualizações de recomendações da OMS e organizações nacionais relevantes, no que diz respeito à disponibilização e utilização desses testes. Em caso de dúvida, deverá procurar aconselhamento de laboratórios de referência (ver <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>).

## Tabela, Figuras

Tabela 1: Ensaios de diagnóstico actualmente (Julho 2003) disponíveis para o SRA-CoV				
Método de detecção	de	Material clínico/amostra	Detalhes técnicos	Significado diagnóstico
<b>Detecção Viral</b>				
Isolamento viral em cultura celular		Amostras do tracto respiratório: expectoração, BAL	Linhas celulares adequadas: células Vero; instalações BSL-3 necessárias	Indica a presença de vírus infeccioso; um resultado negativo não exclui SRA
Polymerase Chain		Amostras do	Primers com	Indica a presença

Reaction (PCR)	tracto respiratório: expectoração, BAL, esfregaço ou lavado da garganta, fezes	diferentes sequências e protocolos disponíveis a partir do site da OMS*	de genoma viral, não necessariamente, um vírus infeccioso; um resultado negativo não exclui SRA
<b>Detecção de Ac</b>			
Ensaio de Imunofluorescência (IFA)	Soro	Para detecção de Ac IgM ou IgG específicos ou ambos	O IFA IgM é normalmente positivo a partir do 10º dia, após o início dos sintomas
Ensaio de Imunoabsorção ligada a enzima (ELISA)	Soro	Pode ser delineado para detectar Ac IgM ou IgG específicos ou ambos	Normalmente positivo a partir do 21º dia, após o início dos sintomas
Ensaio de Neutralização (NT)	Soro	Requer instalações BSL-3 (vírus vivo)	Sob investigação: apenas para utilização em estudo

Ver também: “Severe Acute Respiratory Syndrome (SRA): Laboratory diagnostic tests” (<http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/>).

\*ver “PCR primers for SRA developed by the WHO Network Laboratories” (<http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>) e “Recommendations for laboratories testing by PCR for presence of SRA coronavirus-RNA” (<http://www.who.int/csr/sars/coronarecommendations/en/>)

Fig. 1- Ensaio de Imunofluorescência (IFA): Células Vero infectadas por SRA-CoV incubadas com soro de doente (diluição 1:50), obtida 11 dias depois do início dos sintomas, com fluorescência citoplasmática. (Fonte: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr)

[http://www.sarsreference.com/archive/verocells\\_patientserum.jpg](http://www.sarsreference.com/archive/verocells_patientserum.jpg)

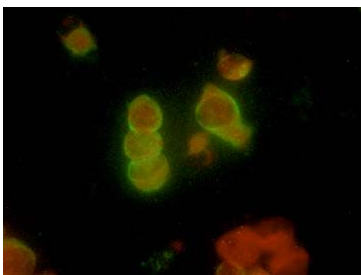


Fig. 2-Ensaio de Imunofluorescência (IFA): Células Vero infectadas por SRA-CoV incubadas com soro controlo negativo. (Fonte: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr)

[http://www.sarsreference.com/archive/verocells\\_controlserum.jpg](http://www.sarsreference.com/archive/verocells_controlserum.jpg)

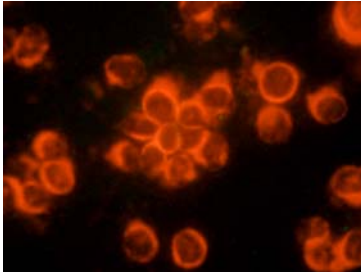
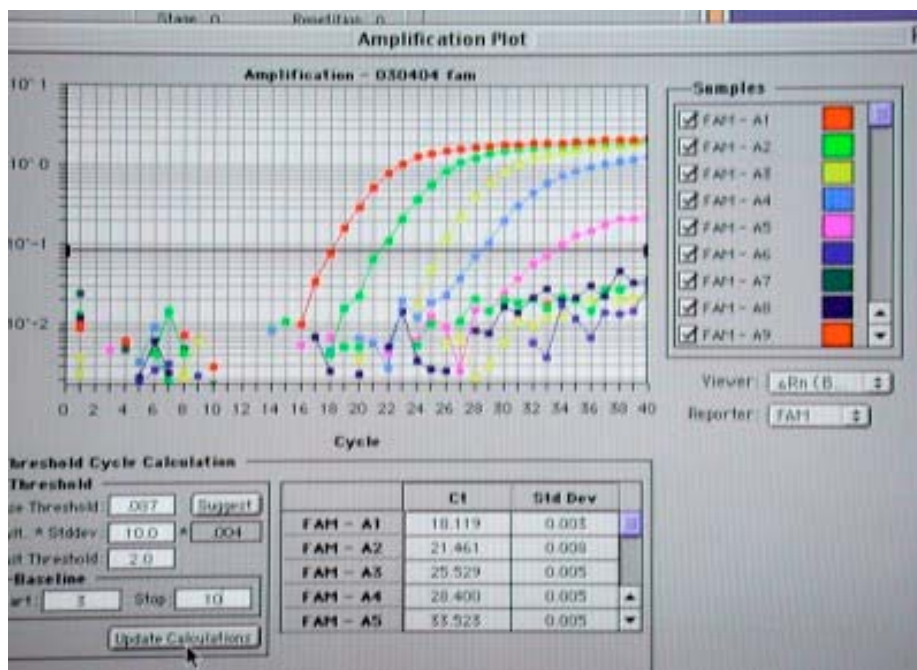


Figura 3. Imagem da amplificação pelo "TaqMan" (5'nuclease) de PCR em tempo real para a detecção do RNA do SRA-CoV em amostras clínicas. Este é um ensaio largamente utilizado, desenvolvido pelo BNI. Os primers e a sonda marcada por fluorescência estão localizados no gene polimerase do SRA-CoV. (fonte da imagem: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr).



### Referências Bibliográficas

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
2. McIntosh K. The SARS coronavirus: rapid diagnostics in the limelight. Clin Chem 2003; 49: 845-6. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12765977>
3. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a

- prospective study. Lancet 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art443\\_2web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art443_2web.pdf)
4. Poon LL, Wong OK, Luk W, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Rapid diagnosis of a coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Chem 2003; 49: 953-5. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12765993>
  5. WHO Update 71. Status of diagnostic tests, training course in China. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_02\\_a/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_02_a/en)



## Capítulo 8: Apresentação Clínica e Diagnóstico

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

(Traduzido por: Inês Encarnação)

Não existe um só teste que possa ser usado para diagnosticar a SRA com um grau razoável de exactidão. O diagnóstico, como tal, continua a basear-se no exame clínico, nas definições de caso que incluam uma história de viagem. Os sintomas iniciais da SRA não são específicos o que complica o diagnóstico diferencial. Algumas características da história, exame físico, dados laboratoriais e radiológicos, devem contudo alertar os clínicos para a possibilidade da SRA, mesmo quando uma história de contacto seja pouco provável. Estas características vêm descritas de seguida.

### Apresentação Clínica

O sintoma mais comum nos doentes com SRA é a febre com uma temperatura corporal superior a 38°(100.4°F). A febre é assim, actualmente, o principal critério na definição de caso suspeito ou provável da SRA da OMS. Contudo a febre pode estar ausente durante os primeiros estadios da doença e em indivíduos com co-morbilidade que sejam incapazes de ter febre.

A febre está associada a outros sintomas que incluem arrepios, rigidez, cefaleias, tonturas, mal estar e mialgia (ver tabela 1) (CDC, Lee, Tsang, Peiris, Chan-yeung, Donnelly, Booth). A frequência destes sintomas em diferentes coortes é demonstrada na tabela 1. Assim, os sintomas iniciais podem assemelhar-se aos de outras formas de pneumonia atípica, que são geralmente causadas por legionella, mycoplasma e chlamydia.

São menos comuns, a produção de expectoração, inflamação da garganta, coriza, náuseas, vômitos e diarreia (Lee, Booth).

A inspiração com ferveores crepitantes pode ser escutada na base do pulmão. Os sons característicos de pieira estão geralmente ausentes. A diarreia parece ter sido um sintoma proeminente, unicamente no surto de Amoy Gardens em Hong Kong (Peiris 2003b).

Nos outros coortes publicados até à data, a diarreia foi menos frequente.

**Tabela 1 – Sintomas e apresentação clínica (em %)**

	Lee et al. N=138	Peiris et al n=50	Donnelly et al n>1250	Booth et al. n=144
Febre	100	100	94	99
Arrepios ou rigidez	73	74	65*	28*
Tosse	57	62	50	69
Mialgia	61	54	51	49
Mal estar	n.a.	50	64	31
Corrimento nasal	23	24	25	2
Dores da garganta	23	20	23	12
Respiração	n.a.	20	31	n.a.

superficial				
Diarreia	20	10	27	24
Cefaleia	56	20	50	35

\*arrepios

Não se sabe até que grau podem ocorrer infecções assintomáticas. Uma descrição abrangente do espectro clínico da SRA, está dependente de serovigilâncias em populações nas quais o vírus SRA se disseminou.

### Manifestações hematológicas

Durante o curso da doença, são comuns valores hematológicos anormais. Estudos precoces mostraram que a linfopenia e trombocitopenia são frequentes em doentes com SRA (Tsang, Lee, Poutanen).

Há agora um estudo que analisou as alterações hematológicas durante a SRA com maior detalhe (Wong R).

Foi detectada uma linfopenia progressiva no sangue periférico em 153/157 (98%) dos doentes com SRA, atingindo o seu ponto mais baixo na segunda semana. a linfopenia também estava presente nos órgão hematolinfóides, como demonstrou o exame *postmortem*.

A contagem de linfócitos recupera na terceira semana, mas 30% dos doentes ainda estão linfopénicos na quinta semana da SRA.

A maioria dos doentes tem uma contagem de células T CD4 e CD8 reduzida durante as fases iniciais da doença, com uma contagem média de T CD4 e CD8 de 287 células/ $\mu$ l (normal: 410 a 1590 células/ $\mu$ l) e 242 células/ $\mu$ l (normal: 62 a 559 células/ $\mu$ l), respectivamente.

As baixas contagens de linfócitos T CD4 e CD8 foram associadas a um resultado adverso neste estudo (Wong R).

Em 64% dos doentes foi detectada leucopenia transitória durante a sua primeira semana de doença. No entanto, durante as segunda e terceira semana, 61% desenvolveram leucocitose. Neutrofilia ( $> 7500/\mu$ l) foi detectada em 82% dos doentes, reflectindo possivelmente o uso de corticosteróides.

No total, 55% dos doentes desenvolveram uma trombocitopénia autolimitada, possivelmente causada por um mecanismo imune. Com a excepção de 2% dos doentes, o grau de trombocitopénia foi ligeiro (contagem  $> 50.000/\mu$ l), atingindo um mínimo no fim da primeira semana, nenhum doente teve hemorragias graves ou necessitou transfusões de plaquetas (Wong R).

### Outros dados laboratoriais

Anormalidades electrolíticas e bioquímicas comuns incluem a elevação dos níveis de desidrogenase láctica, aspartato e alanina aminotransferase e creatina cinase (Lee, Tsang, Poutanen, Peiris, Booth; ver tabela 2).

Uma vez que níveis elevados de desidrogenase láctica revelam lesões tecidulares, alguns autores propõem que este dado revela uma extensa lesão pulmonar (Lee). Contudo, parece possível que os níveis elevados de

desidrogenase láctica e transaminases possam ser, pelo menos em parte, secundários ao efeito hemolítico do tratamento com ribavirina (Booth).

Numa análise multivariada, a elevação da LDH foi um factor independente, indicador de mau prognóstico nos doentes com SRA (Lee).

Uma proporção substancial dos doentes demonstrou níveis baixos de cálcio, fósforo, magnésio, sódio e potássio (Lee, Peiris, Booth).

Estas alterações tendem a piorar durante a hospitalização. Mais uma vez, permanece por esclarecer se estas alterações reflectem o curso natural da infecção ou são secundárias ao tratamento com a ribavirina ou outros agentes que afectem a função renal (Booth).

Há evidência de que o perfil de coagulação (tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina activada, INR e D-dímero), podem estar alterados num número substancial de doentes (Lee).

**Tabela 2 – Dados laboratoriais na admissão ( em %)**

	Lee et al. n= 138	Peiris et al. n=50
Leucopenia(< 3,5x10 <sup>9</sup> /l)	34	26
Linfopenia (< 1,0x10 <sup>9</sup> /l)	70	68
Trombocitopenia	45	40
Elevação da ALT	23	34
Elevação da CK	32	26
Elevação da LDH	71	n.a.
Hiponatremia	20	n.a.
Hipocaliemia	25	n.a.
Elevação de D-dímero	45	n.a.
Tempo parcial de tromboplastina activada prolongado	43	n.a.

### **Apresentação atípica**

Os doentes com SRA que não são identificados, ou que são mal diagnosticados, se não forem detectados num prazo de tempo razoável, podem tornar-se fontes de “super-disseminação”, tal como os casos relatados em Hanoi, Singapura, Hong Kong, Toronto e Taiwan ( ver também capítulo 3: Transmissão e capítulo 4: Epidemiologia).

Há vários relatos da apresentação atípica da SRA. Os doentes podem não ter febre, ou ter diarreia mas não ter pneumonia (Hon). Fisher et al. Descrevem quatro doentes com apresentação atípica da doença que mais tarde foram diagnosticados como portadores da SRA, enfatizando as dificuldades em identificar a SRA sem um teste de diagnóstico fiável. À chegada os doentes não apresentavam a febre típica da SRA (>38°C) devido a co-morbilidades crónicas (Tabela 3). Isto levanta questões acerca da sensibilidade da monitorização da temperatura como ferramenta de rastreio. Só algum tempo

mais tarde é que os doentes se tornaram febris e começaram a revelar sinais de deterioração clínica e radiológica indo eventualmente de encontro aos critérios da SRA. Contudo, todos os quatro doentes apresentavam linfopenia e concentrações séricas de LDH elevadas. Estas anomalias inespecíficas podem servir para alertar os médicos das áreas afectadas para as apresentações atípicas(Fisher).

Assim as apresentações atípicas da SRA são uma ameaça para os doentes, trabalhadores e visitantes. A definição de caso da OMS é uma ferramenta epidemiológica útil; contudo, não substitui a avaliação clínica, laboratorial e radiológica diária dos doentes com sintomas da SRA (Fisher).

Tabela 3: Características dos 4 doentes com apresentação atípica da SRA\*

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Idade	71	43	78	63
Tempo até isolamento (horas)	3	8	4	12
Temperatura à chegada (°C)	38.7	37.3	36.3	36.0
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	4.5	19.3	11.2	9.3
Linfócitos (10 <sup>9</sup> /L)	0.78	0.94	0.69	0.63
LDH (UI/L)	747	2513	1032	1770
Diagnóstico inicial	Possível Insuf. Cardíaca Congestiva (ICC)	Pneumonia bilateral, possivelmente bacteriana	Exacerbação de doença pulmonar crónica, possível ICC	ICC
Co-morbilidade	Diabetes, doença cardíaca isquémica	Hipertensão	Doença do tecido conectivo fazer esteroides, doença cardíaca isquémica	Doença cardíaca a isquémica
Resultado	Sobreviveu	morte	morte	Morte

\* Modificado de Fisher et al.

### Anomalias Radiológicas Torácicas

A imagiologia desempenha um papel importante no diagnóstico da SRA e na monitorização da resposta à terapêutica. Uma localização predominantemente periférica, uma progressão de um padrão de opacidades do espaço aéreo unilateral focal para unilateral multifocal ou bilateral durante o tratamento, e a

ausência de cavitação, linfadenopatia, e efusão pleural são os achados radiológicos mais distintivos (Wong 2003b).

## Radiografias do tórax

Quando a febre se instala, 70-80% dos doentes têm uma radiografia do tórax normal (Booth, Wong 2003b. Peiris 2003b), é de notar que numa proporção substancial dos casos as radiografias ao tórax podem ser normais durante o prodroma febril e ao longo da evolução da doença.

Noutros casos evidências radiológicas de alterações pneumónicas podem preceder a febre (Rainer), particularmente em indivíduos com co-morbilidade, que não conseguem desenvolver febre (Fisher 2003a).

A radiografia do tórax tipicamente começa por revelar um pequeno sombreado desigual unilateral, que progride ao longo de 1-2 dias tornando-se bilateral e generalizado com infiltrados intersticiais ou confluentes.

Opacidades do espaço aéreo desenvolveram-se eventualmente em todos os doentes durante a evolução da doença.

Nos doentes com deterioração clínica as opacidades do espaço aéreo podem aumentar de tamanho, extensão e gravidade (Tsang, Lee). No primeiro grande coorte de Hong Kong, 55% dos doentes apresentavam envolvimento focal unilateral e 45% tinham envolvimento unilateral multifocal ou bilateral, quando da instalação de febre (Lee).

Num coorte prospectivo, o envolvimento inicial ficou confinado a uma zona do pulmão em 49% e a várias zonas em 21% dos doentes (Peiris 2003b).

As alterações radiológicas iniciais eram indistintas das associadas a outras causas de broncopneumonia.

O grupo de pesquisa de Hong Kong sugeriu que as radiografias torácicas poderiam oferecer pistas de diagnóstico importantes, em particular, quando após aproximadamente uma semana, áreas predominantemente periféricas de consolidação unilateral progridem para consolidações desiguais bilaterais, e quando a extensão da opacidade pulmonar está relacionada com a deterioração da função respiratória (Lee).

Há um envolvimento predominante da zona periférica. Estavam ausentes, efusão pleural, cavitação e linfadenopatia hilar. Os sintomas respiratórios e auscultação positiva eram desproporcionadamente ligeiros quando comparados com as observações radiológicas (Lee).

Um grande estudo focou a apresentação radiográfica e padrão de progressão (Wong 2003b). neste coorte de 138 doentes foram reconhecidos quatro tipos de padrões de progressão radiográfica: tipo 1 (deterioração radiográfica inicial até se atingir um pico, seguida de melhoria radiográfica) em 70,3%, tipo 2 (alterações radiográficas flutuantes) em 17,4%, tipo 3 (aparência radiográfica estática) em 7,3% e tipo 4 (deterioração radiográfica progressiva) em 5,1% dos doentes.

Os achados durante a deterioração são compatíveis com as características radiológicas de um síndrome agudo de dificuldade respiratória.

## TAC

As anomalias mais frequentemente encontradas no TAC inicial foram áreas de consolidação focal subpleural com broncograma aéreo e opacidades de vidro despolido (Tsang).

Estes geralmente ocorrem na zona posterior dos lobos inferiores, especialmente nos estadios iniciais. Os doentes com casos mais avançados mostram envolvimento bilateral (Wong 2003a).

As lesões tendem a ser periféricas e mais pequenas nos pulmões afectados com menor gravidade, sugerindo também o estado inicial da doença. Em doentes com casos mais avançados, há um envolvimento central das regiões perihilares com lesões maiores (> 3 cm). A maioria das lesões apresentava uma área de opacidade em vidro despolido com ou sem consolidação. Outros achados incluíam espessamento intralobular, espessamento septal intralobular, padrão *crazy-paving* e bronquiectasias (Wong 2003a).

Não é geralmente observada, dilatação brônquica óbvia (Lee).

Radiograficamente a SRA pode ser indiferenciável de outras formas graves de pneumonia. Também partilha aspectos do TAC com outras situações que dão origem a doenças do espaço aéreo brônquico como a pneumonia resultante da bronquiolite obliterante e pneumonia intersticial aguda (Tsang).

Os imagiologistas do hospital Prince of Wales, em Hong Kong, recomendam o seguinte protocolo para o diagnóstico radiológico dos doentes suspeitos com SRA (Wong 2003a):

- a) Os doentes com sintomas e sinais consistentes com SRA e com anomalias na radiografia ao tórax devem ser seguidos radiologicamente. O TAC não é necessário para o diagnóstico.
- b) Os doentes com sintomas e sinais consistentes com a SRA e com radiografia ao tórax normal, devem ser submetidos a TAC para confirmar o diagnóstico. Devem depois ser seguidos radiologicamente.

## Diagnóstico

É difícil identificar doentes hospitalizados com SRA, especialmente quando não se reconhece nenhum elo epidemiológico e os sintomas são inespecíficos. Os doentes com SRA podem desenvolver sintomas que são comuns aos de doentes hospitalizados (ex. febre, cefaleias, mal estar e mialgia) e os testes de diagnóstico para detectar os casos são limitados (MMWR 52: 547-50). A menos que testes de diagnóstico específicos (PCR, detecção do Ac da SRA – ver capítulo 7: Testes de Diagnóstico) confirmem a suspeita de infecção por SRA, o diagnóstico da SRA baseia-se na observação clínica de uma pneumonia atípica não atribuída a nenhuma outra causa, bem como uma história de exposição a um caso suspeito ou provável da SRA, ou às secreções respiratórias ou outros fluidos corporais de indivíduos suspeitos ou provavelmente infectados.

Tal como foi dito anteriormente, durante as fases iniciais da doença, a SRA pode ser difícil a distinção de de outras infecções virais, especialmente quando os sintomas são inespecíficos (Rainer). Os testes de diagnóstico iniciais para doentes suspeitos da SRA devem incluir radiografia ao tórax, oximetria “de pulso”, hemoculturas, cultura bacteriana da expectoração e urina, serologia para o micoplasma, clamidia, Influenza, parainfluenza, vírus sincicial

respiratório e adenovirus, cultura celular viral do aspirado nasofaríngeo e esfregaço da expectoração com coloração de prata para detectar *Pneumocystis jiroveci*. Também deve ser considerada a pesquisa urinária do antígeno da *Legionella* e pneumococos. ( CDC, <http://www.cdc.gov/ncidod/SRA/diagnosis.htm>).

Os médicos devem guardar todas as amostras disponíveis ( respiratórias, sangue e serológicas) para testes adicionais até que um diagnóstico específico seja alcançado. Amostras de serológicas da fase aguda e da convalescença ( mais de 21 dias após a instalação dos sintomas) devem ser colhidas de todos os doentes que tenham critérios de definição da SRA. Instruções específicas para colheitas de amostras a doentes suspeitos da SRA estão disponíveis na Internet: <http://SARSreference.com/link.php?id=19>

## Evolução Clínica

O período de incubação da doença é curto. Dois grandes estudos notaram consistentemente que o período de incubação médio é de 6 dias (Lee, Booth). Contudo, o tempo que permeia entre o contágio e o aparecimento dos sintomas pode variar consideravelmente, desde 2 a 16 dias (Lee, Tsang). Isto pode reflectir a parcialidade dos relatos, diferentes vias de transmissão ou diferentes doses virais (Donnelly). OMS continua a concluir que o período de incubação máximo melhor estimado é de 10 dias (WHO update 49).

A evolução clínica da doença é altamente variável, podendo ir desde sintomas ligeiros até uma doença grave com insuficiência respiratória e morte. O aumento da deterioração clínica combinado com a dessaturação de oxigénio, que exige cuidados intensivos e suporte ventilatório que ocorre geralmente 7 a 10 dias após o aparecimento dos sintomas (Lee, Peiris). Nos casos graves, a SRA é uma doença fulminante que progride de um estado em que o doente se sente “confortável” atingindo a insuficiência respiratória que requer entubação em menos de 24 horas (Tsang, Fisher).

O primeiro estudo prospectivo sobre a evolução clínica da doença foi publicado a 24 de Maio de 2003 no Lancet (Peiris 2003b). Este estudo de 24 dias incluiu 75 doentes adultos de Hong Kong. A evolução clínica da SRA foi extremamente uniforme neste coorte, seguindo na maioria dos casos um padrão trifásico:

1. A primeira semana é caracterizada por febre, mialgia e outros sintomas sistémicos que geralmente melhoram ao fim de alguns dias. Em termos da progressão da doença, todos à excepção de um doente se tornara afebris ao fim de 48 horas com o tratamento standart protocolado, que consiste na administração de amoxicilina e ácido clavulânico endovenosa, azitromicina oral, ribavirina intravenosa e um regime de corticosteroides.
2. À medida que a doença progride para a 2ª semana os doentes frequentemente apresentaram uma recaída de febre, aparecimento de diarreia e dessaturação em oxigénio. A febre reapareceu em 85% dos doentes em média ao 8,9 dia. A degradação radiológica foi observada em 80% em média ao fim de 7,4 dias: Quase metade dos doentes

desenvolveram alteração nas lesões radiológicas, o que foi evidenciado pela melhoria da lesão inicial seguido do aparecimento de novas lesões. A seroconversão de IgG, aparentemente correlacionada com uma queda na carga viral, pode ser detectada a partir do 10º dia e até ao 15º dia. Por esta altura ocorre também o agravamento clínico.

3. 20% dos doentes progridem para a terceira fase da doença, caracterizada por ARDS necessitando de suporte ventilatório. Vários doentes desenvolveram sepsis nosocomial durante esta fase de falha orgânica terminal e linfopenia grave.

No total, 32% dos doentes necessitaram de cuidados intensivos em média ao fim do 11º dia após o aparecimento dos sintomas, destes, 79% tiveram que ser entubados em média no dia 12,9. 75 dos doentes permaneceram internados em média 22,1 dias ao passo que os 15 doentes que desenvolveram ARDS permaneceram internados 26,8 dias. Neste coorte a mortalidade total foi de 7%.

Os dois coortes retrospectivos do Canadá e Hong Kong chegaram a resultados comparáveis (Booth, Lee). Em Ambos os coortes, 20-23% dos doentes foram admitidos em unidades de cuidados intensivos, e 59-69% destes receberam ventilação mecânica. A mortalidade foi mais baixa nestes estudos, variando entre 3,6% (Lee) e 6,5% (Booth) nos primeiros 21 dias.

No entanto, deve mencionar-se que a OMS reviu a sua estimativa inicial da taxa de casos fatais da SRA a 7 de Maio (WHO update 49). Esta revisão baseou-se na análise dos últimos dados do Canada, China, Hong Kong, Singapura e Vietname. Com base em dados mais completos e detalhados e em métodos mais fiáveis, a OMS estima que a taxa de casos fatais da SRA varia entre 0 e 50% dependendo do grupo etário afectado, com uma estimativa global de 14-15%. De acordo com a OMS a taxa de casos fatais varia de 11-17% em Hong Kong; 13-15% em Singapura; 15-19% no Canada e 5-13% na China.

Vários estudos demonstraram um número de factores de risco associados a um mau prognóstico. Na maioria dos estudos a análise multivariada revelou que a idade avançada e co-morbilidade condições que são predictores independentes(Tabela 4).

**Tabela 4 – Factores de risco associados à deterioração clínica**

Autores	N	Factores de risco
Lee et al.	138	Idosos, neutrofilia, pico elevado de LDH
Peiris 2003 <sup>a</sup>	50	Idosos, linfopenia grave, deficiente ALT, atraso no início da administração de ribavirina e esteroídes
Peiris 2003 <sup>b</sup>	75	Idosos, hepatite B crónica
Booth et al.	144	Diabetes mellitus e outras co-morbilidades
Wong et al.	157	Idosos, LDH elevada
Wong et al.	31	Contagem baixa de CD4 e CD8



Não há actualmente informação acerca de mutantes virulentas do vírus SRA associados a casos fatais. A comparação do genoma dos vírus isolados de casos fatais e de casos ligeiros permitirá identificar mutações associadas ao aumento da virulência ([Holmes](#)).

Numa pequena percentagem de doentes, vários graus de fibrose pulmonar foram relatados após recuperação. O mecanismo fisiopatológico para esta observação é pouco claro. Será importante fazer o seguimento destes doentes para determinar as repercussões a longo prazo da SRA

### **Carga viral e Lesão imunopatológica**

As observações da análise sequencial quantitativa do RT-PCR do aspirado nasofaríngeo sugere que a carga viral atinge o seu pico por volta do 10º dia, após a instalação dos sintomas e depois diminui até aos níveis obtidos na admissão no 15º dia ([Peiris 2003b](#))

O aumento da carga viral no fim da primeira semana da doença sugere que os sintomas e sinais ( febre recorrente, diarreia, degradação dos achados radiográficos) podem estar relacionados com o efeito da replicação viral e citólise ([Peiris 2003b](#)).

Contudo, o aumento da deterioração no final da segunda semana, quando alguns doentes demonstraram um grande agravamento clínico, pode não estar relacionado com a replicação viral descontrolada, mas sim com lesões a nível imunopatológico ([Peiris 2003b](#)). Esta suposição é suportada pela diminuição progressiva na taxa de transmissão viral a partir da nasofaringe, fezes e urina do dia 10 até ao dia 21 após a instalação dos sintomas. Para além disso, quase metade dos doentes apresentaram alteração das manchas radiográficas. Se a lesão induzida pelo vírus fosse o mecanismo patológico primário, este padrão de alteração radiográfica seria difícil de explicar ([Peiris 2003b](#)).

Todos juntos, estes dados sugerem que a lesão pulmonar nesta fase está relacionada com lesão imunopatológica que resulta de uma resposta exuberante do hospedeiro, em vez de ser causada pela replicação viral descontrolada. ([Peiris 2003b](#)).

### **Histopatologia**

#### **Biópsia Pulmonar**

O exame histopatológico de uma biópsia pulmonar de um doente com SRA revelou uma inflamação intersticial ligeira com pneumócitos alveolares espalhados, mostrando citomegália, citoplasma granular anfófilico e núcleos aumentados com nucléolos proeminentes. Nenhuma célula mostrou inclusões típicas de infecção pelo vírus Herpes ou adenovírus ([Peiris](#)).

## Observações *Postmortem*

Avaliações *postmortem* do tecido pulmonar de doentes que morreram com SRA mostraram lesões alveolares difusas com vários níveis de progressão e gravidade, consistentes com as manifestações patológicas do síndrome de dificuldade respiratória aguda (Ksiazek, Tsang, Poutanen).

As alterações incluem a formação de uma membrana hialina, um infiltrado inflamatório intersticial mononuclear e descamação dos pneumócitos nos espaços alveolares (Ksiazek, Nicholls). Havia também focos espalhados de tecido alveolar fibroblástico mixóide um achado que é consistente com a fase organizacional precoce da pneumonia progressiva. Os septos intra-alveolares apresentavam-se ligeiramente espessados com um ligeiro infiltrado mononuclear (Tsang). Desnudação do epitélio brônquico, perda de cílios, e metaplasia escamosa são características precoces (Nicholls). A presença de hemofagocitose suporta a hipótese de que a desregulação de citocinas pode ser responsável, pelo menos em parte pela gravidade da doença (Nicholls).

A observação do fígado revelou uma alteração lipídica microvesicular, hemorragias focais e necrose dos hepatócitos com alguns corpos acidófilos. O baço mostrou largas áreas de provável necrose isquémica e alguns linfócitos atípicos nas camadas periarteriolas (Poutanen).

Numa série, a autópsia dos órgãos hemato-linfóides de 4 doentes não mostrou o aumento dos nódulos linfáticos nos tecidos moles periféricos ou outras partes do corpo, nem hiperplasia linfóide reactiva ou reacção da zona T. A polpa branca do baço apresentava-se atrofica com depleção linfóide e a polpa vermelha congestionada. A medula óssea apresentava-se activa com a presença das 3 linhagens. Nenhum aspecto de medula hipoplástica ou síndrome de hemofagocitose reactivo foi detectado (Wong R).

## Alta e Monitorização

A duração do período de transmissão do vírus SRA a partir das secreções respiratórias dos doentes parece ser variável. Alguns animais podem libertar coronavírus infecciosos persistentemente do seu tracto entérico durante semanas ou meses sem mostrar sinal de doença, transmitindo o vírus infeccioso a recém-nascidos e outros animais susceptíveis (Holmes). Estão a ser feitos estudos para saber se o vírus da SRA é libertado permanentemente do tracto respiratório e/ou entérico de alguns humanos sem sinal de doença (Holmes). Entretanto, todos os doentes com SRA devem limitar interacções fora de casa, devem abster-se de trabalhar, ir à escola, infantário, ou outras áreas públicas até 10 a 14 dias após a febre e os sintomas respiratórios terem desaparecido. Durante este tempo devem ser seguidas as medidas de controlo de infecção de doentes com SRA. Num pequeno estudo com 14 doentes, nenhum relatou casos secundários em sua casa após terem tido alta (Avendano).

Na primeira consulta de seguimento uma semana após a alta, todos os 14 doentes se sentiam ainda fracos e queixaram-se de dispneia de esforço. Todos

relataram significativa perda de peso durante a sua doença aguda (média 7 kg). Dois doentes tinham tido febre baixa (até 37,5°C) durante 2-3 dias após a alta. Apenas em 2 dos doentes persistiu um ligeira tosse seca. A radiografia do toráx apresentava-se normal para 7 dos doentes e embora melhor os restantes 7 apresentavam ainda anomalias (Avendano). Duas semanas mais tarde, os doentes já não se sentiam fracos, mas ainda se queixaram de se cansarem facilmente, dispneia ao subir escadas. A tosse já não estava presente. As radiografias ao toráx tornaram-se normais em mais 2 doentes, os 5 doentes que mantinham anomalias na radiografia, mostravam no entanto uma melhoria (Avendano).

### Questões psicossociais

A maioria dos doentes expressa queixas consistentes com depressão e ansiedade respeitantes a vários aspectos da sua doença, hospitalização e impacto pessoal e familiar (Maunder). Outros doentes relatam insónias e pesadelos. Os aspectos psicossociais associados a esta doença não devem ser subestimados e requerem mais investigação. Para além do efeito nos doentes, o impacto psicossocial no pessoal hospitalar e nas suas famílias também se revelou significante(Avendano).

### Referências Bibliográficas

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24, 2003. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
2. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289:2801-9. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12734147>
3. CDC. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. MMWR 2003; 52:255-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a5.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers - Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>
6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
7. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
8. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

9. Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. *Lancet* 2003; 361:1740.
10. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
11. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. *Lancet* 2003; 361: 1984-5.
12. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
14. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
15. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ* 2003. Published online May 13, 2003. [http://www.cma.ca/cmaj/early\\_releases/maunder.pdf](http://www.cma.ca/cmaj/early_releases/maunder.pdf)
16. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
17. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
18. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
19. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354-8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>
21. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7. [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_07a/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/)Fisher DA,
22. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease. Published online before print May 8, 2003a. <http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/2283030541v1>
23. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients.

Published online before print May 20, 2003b.  
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/2282030593v1>

24. Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ 2003; 326: 1358-62. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1358>

## 9. Tratamento

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps  
(Traduzido por: Ana Lorena Machado)

Actualmente o tratamento mais eficaz contra a SRA é desconhecido. Para doentes com uma progressiva deterioração do seu estado de saúde é de importância vital a implementação de cuidados intensivos e de suporte.

Os medicamentos que têm sido usados com maior frequência nos últimos 2 meses no tratamento da SRA, são a ribavirina e os corticoesteróides. Pensou-se que esta associação fosse responsável por alguma melhoria clínica nos doentes com SRA (Lee, Poutanen, Tsang). Alguns clínicos no entanto não observaram benefícios clínicos quando se usaram doses de esteroides inferiores às usadas em Hong Kong (Hsu).

Dados preliminares sugerem que o lopinavir (Kaletra®) medicamento usado para o HIV possa ter alguma eficácia, tanto no início da terapia como na situação de *rescue*. Pesquisadores de Hong Kong notificaram em Junho que doentes com SRA tratados com Kaletra e ribavirina, tiveram uma redução de 50% na taxa de mortalidade (Sung).

### Ribavirina

A ribavirina é um anti-viral de largo espectro, análogo nucleósido da purina e estruturalmente relacionada com a guanossina. Demonstra uma actividade anti-viral contra uma considerável variedade de vírus RNA, e é habitualmente usado em associação com o interferão no tratamento da hepatite viral C. No entanto dados *in vitro* mostram que mesmo em concentrações muito altas não inibe a replicação do vírus SRA. O facto de em alguns doentes a carga viral ter atingido um pico após 14 dias de terapêutica com ribavirina sistémica indica que o fármaco pode não exercer efeito substancial, anti-viral.

Mais ainda numa serie canadiana o uso de ribavirina foi associado a toxicidade. 71 doentes (49%) tiveram uma diminuição na hemoglobina de, pelo menos, 2g/dL após terem iniciado a Ribavirina. 76% destes doentes tiveram evidência de hemólise (Booth). Outros autores relatam a impressão de que a anemia hemolítica presente em 9 de 14 doentes teve um efeito prejudicial e aumentou a morbidade (Avendano).

Como tal, no Canadá as autoridades de saúde decidiram no dia 1 de Maio, que o Programa de Acesso Especial à ribavirina (a ribavirina injectável não está aprovada no Canadá) não disponibilizaria o fármaco para ser utilizado no tratamento da SRA (Health Canada).

### Esteroides

Quanto aos corticoesteróides, a razão principal para a sua utilização deve-se à observação de alterações no tecido pulmonar sugerem que parte da lesão se

deve a citocinas induzidas pelo vírus. Há a preocupação de que os corticosteroides quando administrados, por um período de 3 semanas possam ter contribuído para aumentar a replicação viral e prolongado o curso clínico (Oba).

Os melhores resultados obtidos com a associação de ribavirina e corticoesteróides foram os relatados em Hong Kong.

O estabelecimento duma terapêutica empírica sugerida por So et al.(Tabela 1) foi baseada inicialmente na experiência obtida com o tratamento num número reduzido de casos, tendo sido confirmada subsequentemente com os resultados favoráveis conseguidos num grupo maior de doentes. Desde a elaboração deste texto (8 de Julho 2003), o protocolo é ainda considerado o tratamento de primeira linha pelos autores (Loletta So, Arthur Lau, comunicação pessoal).

Além disto os doentes devem fazer profilaxia anti-úlceras e monitorizar a concentração de hemoglobina, contagem de reticulócitos, glucose no sangue e concentração sérica de potássio (Chan-Yeung).

Tabela 1: Protocolo de tratamento padrão para a SRA (casos suspeitos e prováveis) em doentes adultos \*

<p>1) Tratamento antibacteriano</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Iniciar com levofloxacina 500mg/dia iv ou oral</li><li>◆ Ou Claritromicina 500mg duas vezes/dia oral mais amoxicilina e ácido clavulânico 375mg 3 vezes/dia oral se o doente tiver menos de 18 anos, grávida ou suspeito de tuberculose</li></ul>
<p>2) Ribavirina e Metilprednisolona</p> <p>Adicionar o tratamento com Ribavirina e Metilprednisolona quando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Envolvimento radiográfico extenso ou bilateral</li><li>◆ Ou envolvimento radiográfico persistente e febre alta persistente durante 2 dias</li><li>◆ Ou observação clínica, radiológica ou laboratorial sugestiva de agravamento</li><li>◆ Ou saturação de oxigénio &lt;95% no ar do quarto</li></ul> <p>Regime de corticosteroides standard para 21 dias</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Metilprednisolona 1mg/kg de 8 em 8 horas (3 mg/kg/dia) Iv durante 5 dias</li><li>◆ Metilprednisolona 1mg/kg 12 em 12 horas (2mg/kg/dia) iv durante 5 dias</li><li>◆ Prednisolona 0,5mg/kg duas vezes ao dia (1mg/kg/dia) p.o.durante 5 dias</li><li>◆ Prednisolona 0,5mg/kg uma vez ao dia p.o. durante 3 dias</li><li>◆ Prednisolona 0,25mg/kg uma vez ao dia p.o. durante 3 dias</li></ul> <p>Regime de Ribavirina para 10-14 dias</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Ribavirina 400mg de 8 em 8 horas (1200mg/dia) Iv pelo menos 3 dias ( ou até estabilizar)</li><li>◆ Ribavirina 1200 mg duas vezes dia (2400mg/dia) p.o.</li></ul>
<p>3) Metilprednisolona em pulsos</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Dar metilprednisolona em pulsos se o doente apresentar 2 das seguintes condições: a condição clínica, radiografia do tórax ou saturação de oxigénio piorar e concomitantemente apresentar linfopenia persistente</li><li>◆ Dar metilprednisolona 500mg duas vezes ao dia IV durante 2 dias e depois voltar ao regime de corticosteroides padrão</li></ul>

#### 4) Ventilação

Considerar a ventilação não invasiva ou a ventilação mecânica se a saturação de oxigénio <96% e o doente estiver a fazer oxigénio a velocidade >6L/min ou se o doente se queixar de um aumento na dificuldade em respirar

Fonte: [So et al.](#)

### Ventilação Mecânica

Os doentes que necessitam de ventilação mecânica cumprem todos os critérios de diagnóstico da ARDS e apresentam também infiltrados difusos na imagem radiológica do pulmão, e ainda hipoxemia sem evidência de insuficiência ventricular esquerda. A terapêutica é de suporte ([Poutanen](#)).

A melhor forma de fazer-se o suporte de ventilação aos doentes com SRA ainda não foi estabelecida, mas sabe-se que deverá provavelmente ocorrer após uma estratégia de protecção do pulmão, que demonstrou reduzir a mortalidade nos doentes com ARDS ([ARDS Network, 2000](#)).

### Resumo

O longo período de replicação viral oferece uma ampla janela para intervenção com fármacos anti-virais. A lesão imunopatológica que ocorre na segunda fase da doença poderá diminuir com o decréscimo da carga viral e da lesão citolítica na primeira fase da doença. ([Peiris 2003b](#))

Uma vez que uma notável proporção de doentes desenvolveram ARDS, o papel de estratégias imunodirigidas, como os corticosteroides, Ig endovenosas, Imunoglobulinas enriquecidas em IgM, plasma de convalescentes e timosina factor de necrose anti-tumoral merecem mais investigação ([Peiris 2003b](#)) A terapêutica óptima pode exigir uma combinação de anti-virais e modificadores da resposta do hospedeiro.

Não há actualmente aprovado nenhum antivírico eficaz contra os vírus corona. No entanto, alguns passos da replicação únicos nos vírus corona podem servir de alvo para o desenvolvimento de novos fármacos antivíricos. Alvos possíveis para novas moléculas antivíricas são ([Holmes](#)):

- ♦ Inibidores da entrada e fusão da membrana: poderiam bloquear a ligação das espículas (proteína S) do envelope viral ao seu receptor específico na membrana celular ou inibir a alteração conformacional da proteína S do envelope quando esta se liga ao seu receptor
- ♦ Inibidores da protease: poderiam inibir a clivagem das poliproteínas codificadas pelo gene da polimerase
- ♦ Inibidores da síntese do SRA-RNA
- ♦ Inibidores dos nucleósidos: poderiam interferir especificamente com a replicação do SRA-CoV, sem lesar a célula hospedeira
- ♦ Inibidores da junção final do vírus: poderiam impedir a ligação das proteínas estruturais e genomas RNA recém sintetizados para formar novos viriões.



Os antiviricos para tratar outras doenças do tracto respiratório, com o influenza, são mais eficazes quando usados logo após o aparecimento de sinais da doença. Se isto também for verdade para o tratamento da SRA, então serão necessários testes de diagnóstico rápidos para diferenciar a SRA de outras infecções pulmonares, logo após a instalação da doença (Holmes).

## Referências Bibliográficas

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
2. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
3. Health Canada. Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Adults: Interim Guidance for Health Care Providers. May 1, 2003 (accessed May 6). <http://SARSReference.com/link.php?id=8>
4. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003; 361:1313-5.. Published online April 8, 2003 (accessed May 5). <http://image.thelancet.com/extras/03cmt89web.pdf>
5. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
6. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis 2003; 9: 713-7. [http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-02\\_64.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-02_64.htm)
7. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? CMAJ 2003; 168: 1289-92. Published online Apr 25, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=3>
8. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
9. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. N Engl J Med 2003; 348:2034-5. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/348/20/2034>
10. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art347\\_7web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art347_7web.pdf)
11. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. [http://image.thelancet.com/extras/03art443\\_2web.pdf](http://image.thelancet.com/extras/03art443_2web.pdf)
12. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

13. So L, Lau A, Yam L, Cheung T, Poon E, Yung R, Yuen K. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1615-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12>
14. Sung J. Clinical Diagnosis and Management of SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=18>
15. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>
16. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8. <http://SARSReference.com/lit.php?id=10793162>

### Apêndice: Directrizes

A quantidade de directrizes produzida até ao momento é reduzida (Ho, WHO). As directrizes da OMS (em destaque na tabela em baixo), são revistas periodicamente em função da nova informação que vai sendo disponibilizada. Aconselha-se também a consulta no *site* do CDC para a obtenção de novas actualizações.

(<http://www.who.int/csr/SRA/management/en/>)

### OMS: Procedimentos para o controlo da Síndrome Respiratória Aguda (SRA)

Revisto: 11 de Abril de 2003

#### Procedimentos a adoptar para os casos suspeitos de SRA

- Internamento hospitalar em quartos de isolamento ou partilhando enfermarias com outros casos suspeitos da SRA (ver *Hospital Infection Control Guidance*)
- Colheita de amostras biológicas (sangue, expectoração, urina e soros) para excluir as causas padrão de pneumonia (incluindo a pneumonia atípica); Ter em consideração a possibilidade de co-infecção com SRA e esclarecer com radiografia torácica
- Para melhor diagnóstico clínico, colher amostras para:
- Contagem de glóbulos brancos, contagem de plaquetas, creatinina, fosfoquinase, testes da função hepática, ureia, electrólitos, proteína C reactivada e soros emparelhados (estes serão de grande valor clínico na compreensão da doença, mesmo que se confirme que o doente não tem SRA)
- Instituir tratamento antibiótico para a pneumonia adquirida na comunidade,

com cobertura para a pneumonia atípica, no momento de admissão ao internamento

- Ter particular atenção a terapêuticas que possam causar aerossóis como o uso de nebulizadores para broncodilatação, a intervenções como a cinesioterapia respiratória ou a procedimentos invasivos sobre o tracto respiratório como a broncoscopia. Tomar as precauções apropriadas (isolar os doentes, utilizar máscaras, luvas, óculos de protecção, touca, etc.) para a execução destas tarefas.
- No tratamento do SRA têm sido usados vários antibióticos sem efeitos conclusivos. A ribavirina (associada ou não, aos corticoesteróides) tem sido usada num número elevado de doentes, contudo não há ainda indicadores clínicos que provem a sua eficácia. Já existem propostas para a realização de um estudo multicêntrico que estabeleça a eficácia da ribavirina e das outras terapêuticas utilizadas no SRA

### **Definição de um contacto de SRA**

Um contacto é uma pessoa que está em grande risco de desenvolver a doença por ter sido exposta a um caso provável da SRA.

Os dados conhecidos sugerem que o risco de contacto inclui, situações como ter prestado assistência ou vivido com alguém com suspeita de ter SRA ou contactado directamente com secreções respiratórias, fluídos ou excreções corporais (como fezes) de um caso suspeito ou provável da SRA.

### **Medidas a adoptar para os contactos prováveis de SRA**

- Dar o máximo de informação sobre a doença (o modo de transmissão, os sintomas, etc)
- Recomendar isolamento em casa com vigilância activa durante 10 dias
- Garantir a visita ou o telefonema diário de um agente de saúde pública
- Registo diário da temperatura
- Se o contacto desenvolver os sinais clínicos da doença deverá ser então feita uma avaliação no local, por um membro da equipa de cuidados de saúde
- O primeiro sintoma e o mais consistente a aparecer, é a febre

### **Medidas a adoptar para os contactos suspeitos de SRA**

- Recomenda-se a seguinte monitorização, como o mínimo necessário:
- Dar ao contacto informação sobre o perfil clínico, transmissão, etc.
- Colocá-lo sob vigilância passiva durante 10 dias
- Se o contacto desenvolver quaisquer sintomas, deve auto-notificar-se por via telefónica à autoridade de saúde pública.

- O contacto é livre de prosseguir com as suas actividades normais
- O primeiro sintoma mais consistente, com maior probabilidade de surgir é a febre.
- A maioria das autoridades nacionais, podem decidir considerar medidas de avaliação do risco, numa base individual e suplementarem as directrizes para os procedimentos a ter com os contactos de suspeita da SRA, de acordo com essa finalidade.

#### **Finalização da monitorização**

Se as investigações derem como negativos, casos suspeitos ou prováveis da SRA (já não cumprem as definições de caso suspeito ou provável), os contactos devem ser retirados do processo de monitorização.

## 10. SRA Pediátrica

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann  
(Traduzido por: Cláudia Xavier Furtado)

Até agora, apenas foram notificados dois estudos sobre SRA em crianças. Num estudo febre persistente, tosse, alterações torácicas radiográficas progressivas e linfopenia foram detectados em todos os doentes (Hon). Os doentes adolescentes apresentaram sintomas de mal-estar, mialgia, calafrios e rigores semelhantes aos dos adultos, enquanto as crianças mais jovens apresentaram maioritariamente tosse e corrimento nasal, e nenhuma teve mialgia, calafrios ou rigores.

No segundo estudo a febre foi o primeiro sintoma em 19 das 21 crianças. Outros sintomas incluem mal-estar, perda de apetite, arrepios tonturas e rinorreia. Cefaleias, mialgias, diarreia, dores de garganta e *rash* cutâneo são sintomas menos comuns.(Chiu; tabela 1) durante a fase respiratória inferior da doença, aproximadamente metade das crianças apresentava tosse, sendo essa tosse produtiva, num terço das crianças. Sintomas de dispneia e taquipneia também não foram frequentes(Chiu).

Inicialmente todas as 21 crianças apresentavam valores normais de hemoglobina. A contagem total de glóbulos brancos foi baixa em 5 das crianças (23,8%). Todas as contagens de neutrófilos foram normais. Doze crianças (57,1%) apresentavam linfopenia, e 5 (23,8%) trombocitopenia (Chiu). Subsequentemente, durante a evolução da doença, 19 crianças (90,5%) desenvolveram linfopenia e 10 delas (47,6%) apresentavam uma trombocitopenia ligeira. Os valores elevados do tempo de tromboplastina parcial activada que registaram 6 crianças (28,6%) durante a fase aguda voltaram posteriormente ao normal. Os valores do D-dímero eram anormais em 3 crianças (14,3%). Todas as crianças tinham função renal normal. Níveis anormais de ALT foram encontrados em duas crianças (9,5%) na admissão. Uma hepatite bioquímica ligeira, definida como uma elevação de três vezes o valor normal de ALT, mantendo normal o valor da bilirrubina, foi observada em 5 crianças. Quinze crianças (71,4%) apresentaram um aumento da LDH e 9 crianças (42,9%) tinham o valor de CPK elevado (Chiu).

Tabela 1. Aspectos clínicos da SRA em crianças\*

Manifestações	n.º de crianças (%)
Febre	19(90.5)
Mal-estar	13(61.9)
Perda de apetite	12(57.1)
Arrepios	10(47.6)
Tosse	9(42.9)
Tonturas	8(38.1)
Rinorreia	7(33.3)
Espectoração	3(14.3)
Dispneia/taquipneia	3(14.3)
Cefaleias	3(14.3)
Mialgias	2(9.5)

Diarreia	2(9.5)
Dor de garganta	1(4.8)
Rash	1(4.8)

\*de Chiu: SRA em crianças: experiência num hospital regional de Hong Kong

Quando comparamos as 11 crianças menores de 12 anos, com as 10 crianças com idades superiores, as mais velhas tiveram menos tosse. Contudo estas crianças atingiram temperaturas mais altas, febres de maior duração e mais alterações em termos de mal estar e tonturas. Tiveram também mais alterações laboratoriais incluindo a contagem de plaquetas, ALT, LDH e CPK. Todas elas receberam tratamento com esteroides. As alterações reveladas pela radiografia o toráx demoraram mais tempo a resolver ([Chiu](#)).

### Aspectos radiológicos

No mesmo estudo ([Chiu](#)), as alterações pneumónicas das radiografias estavam presentes em 10 crianças (47,6%) na admissão, mas as 21 crianças desenvolveram radiografias anormais durante o curso da doença. A principal alteração radiológica foi o aparecimento de opacidades do espaço aéreo. Opacidades unilaterais focais foram as mais comuns e aparecerem em 18 das crianças (85,7%). Duas crianças (9,5%) apresentavam opacidades unilaterais multifocais, e uma delas (4,8%) apresentava envolvimento bilateral. Não há nenhum padrão particular de distribuição. O envolvimento da zona periférica foi encontrado em 6 crianças (28,6%). As opacidades encontradas na radiografia ao toráx das crianças mostrou evidência de progressão, com um aumento no tamanho ou envolvimento de múltiplas áreas em 18 crianças (85,7%). O envolvimento bilateral observou-se em 10 crianças (47,6%). As anomalias radiográficas foram piores ao dia 6,5+/-2,7 após a admissão. Duas das crianças (9,5%) fizeram tomografia computadorizada de alta resolução ao toráx por suspeita da SRA apesar de apresentaram radiografia negativa. Ambas as tomografias foram anormais e mostraram as opacidades em vidro despolido características e já referidas para os adultos ([Chiu](#)).

### Tratamento

O tratamento proposto por Hon et al vem descrito na tabel 2. Nesta série, quatro adolescentes necessitaram de oxigenoterapia e dois de ventilação assistida, ao passo que nenhuma das crianças mais novas precisaram de suplemento de oxigénio ([Hon](#)). Entre as 21 crianças relatadas por Chiu, só duas (9,5%) precisaram de suplemento de oxigénio. Nenhuma necessitou de ventilação mecânica.

Tabela 2. Tratamento de Crianças com SRA\*

Suspeita de diagnóstico da SRA na admissão	Cefotaxima IV, claritromicina oral e ribavirina** oral (40 mg/Kg/dia, em 2 a 3 doses)
Febre persiste > 48h	Prednisolona oral** (0,5-2mg/Kg/dia)
Doentes com sintomas moderados de febre elevada flutuante e mal-estar notório	Ribavirina** IV (20 mg/Kg/dia, administrado em 3 doses) e hidrocortisona** (2mg/Kg cada 6h), imediatamente após a admissão
Febre persistente e deterioração clínica ou radiológica progressiva	Metilprednisolona IV intermitente (10-20 mg/Kg)
* De Hsu: Apresentações clínicas e desenvolvimento da SRA em crianças	
** A ribavirina foi administrada 1-2 semanas e a dose de corticosteróides foi titulada até 0, ao longo de 2-4 semanas	

### Evolução clínica

A evolução clínica foi muito mais ligeira e curta, entre os doentes com menos de 12 anos (Hon, Chiu). Adicionalmente, as alterações radiológicas foram mais ligeiras e geralmente resolveram-se mais rapidamente, do que nos adolescentes. Em comparação com os adultos e adolescentes, a SRA parece ter uma evolução clínica menos agressiva em crianças mais jovens (Hon, Chiu). A razão pela qual as crianças com SRA reagem melhor do que os adultos e adolescentes é desconhecida.

### Referências Bibliográficas

1. Chiu WK, Cheung PC, Ng CK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 279-83. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12831407>
2. Health, Welfare & Food Bureau. SARS Bulletin 25 April 2003. (accessed on April 27) <http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0425.htm>
3. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>