

COVID-19

Revisão científica semanal

29 AGOSTO- 11 SETEMBRO 2020

Esta revisão científica semanal é uma síntese de novas e emergentes evidências científicas sobre a COVID-19 durante o período especificado. Trata-se de uma revisão objetiva de tópicos e artigos importantes, não um guia para a implementação de políticas ou programas. As descobertas registradas estão sujeitas a alterações à medida que novas informações são disponibilizadas.

Comentários e sugestões são bem vindos por meio de covid19-eiu@vitalstrategies.org

Em destaque:

Autorização de Uso Emergencial de produtos médicos durante a pandemia da COVID-19, incluindo uma possível vacina contra a COVID-19

Mensagem principal: A autorização de uso emergencial é um mecanismo que permite às autoridades federais responder apropriadamente às emergências nacionais, facilitando a revisão e o uso de produtos médicos fora do processo padrão de aprovação. Durante a pandemia da COVID-19, a autorização de uso emergencial desempenhou um papel integral ao permitir que os desenvolvedores implementassem testes, equipamentos de proteção individual, novos ventiladores e, mais recentemente, tratamentos que podem oferecer aos destinatários mais benefícios do que riscos. Nos próximos meses, é possível que uma vacina candidata para a COVID-19 seja elegível para esse tipo de autorização, se houver dados apropriados de segurança e eficácia disponíveis. Esse evento sem precedentes foi descrito como a questão mais importante de todos os tempos que a Administração de Alimentos e Medicamentos dos

Estados Unidos revisará e tem importantes implicações para as autoridades de saúde pública, os desenvolvedores e fabricantes de vacinas, bem como para o público em geral, à medida que os Estados Unidos tentam traçar um caminho para sair da pandemia.

[Relatórios recentes da mídia, declarações do governo e opiniões de especialistas deixaram muitos nos Estados Unidos esperando uma possível autorização de uso emergencial](#) da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, na sigla em inglês) dos Estados Unidos de uma vacina contra a COVID-19 nos próximos meses. Este resumo servirá para fornecer uma visão geral da pesquisa, e das etapas regulatórias necessárias, para que uma vacina ou outro produto médico não aprovado receba qualquer tipo de autorização de uso emergencial. Ele também analisará o panorama atual de vacinas candidatas em estudos de Fase 3 nos Estados Unidos.

Os mecanismos para permitir o uso emergencial de produtos médicos não aprovados (medicamentos, incluindo antivirais e antídotos; biológicos, incluindo vacinas e hemoderivados; e dispositivos, incluindo testes de diagnóstico e equipamentos de proteção individual) ou para o uso emergencial de produtos médicos aprovados para condições fora de sua aprovação, foram [estabelecidos em 2004 por meio de emendas à Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1937](#). Desde 2004, uma legislação adicional consolidou a autorização de uso emergencial como parte do papel do FDA na revisão de segurança e eficácia dos produtos médicos e no fortalecimento da preparação e resposta da saúde pública do país. Embora não haja precedente para a emissão de uma autorização de uso emergencial para uma nova vacina não licenciada, [uma foi emitida em 2005 para permitir que uma vacina aprovada contra o antraz](#), licenciada em 1970, seja usada especificamente para a inalação de antraz em pessoas assinaladas como pertencentes ao grupo de alto risco de exposição. Várias autorizações foram emitidas em [2009 para saúde pública e atividades clínicas em torno da resposta à influenza H1N1](#).

A autorização de uso emergencial pode ser usada em tempos de emergência nacional em resposta a uma ameaça química, biológica, radiológica ou nuclear (CBRN, na sigla em inglês). Uma vez declarado o estado de emergência, certos requisitos regulatórios podem ser temporariamente dispensados ou modificados para facilitar as atividades de preparação e resposta. Durante um estado de emergência de saúde pública, como foi declarado devido à pandemia da COVID-19, entidades públicas e privadas podem solicitar uma autorização para produtos médicos que são necessários numa emergência para ["diagnosticar, tratar ou prevenir doenças graves, ou potencialmente fatais, ou condições causadas por agentes de ameaça CBRN, quando não houver alternativas adequadas, aprovadas e disponíveis"](#).

Até agora, durante a pandemia da COVID-19, o FDA emitiu dezenas de autorizações emergenciais. Até 11 de setembro, a maioria (246) foi para testes e ensaios diagnósticos e sorológicos. Vinte delas foram emitidas para equipamentos de proteção individual (EPI) e sistemas que desempenham um papel na prevenção e controle de infecções, e 26 foram emitidas para dispositivos médicos, como ventiladores e monitores cardíacos. Apenas seis medicamentos ou produtos biológicos receberam essa aprovação emergencial, três dos quais desempenham um papel no tratamento direto da COVID-19. Estes são remdesivir – um antiviral, o sulfato de hidroxicloroquina (e fosfato de cloroquina) – antimaláricos que inicialmente se pensava que podiam melhorar os resultados da COVID-19 e o plasma convalescente – um produto sanguíneo obtido de pacientes recuperados da COVID-19, contendo anticorpos que combatem a doença. [A autorização emergencial para o sulfato de hidroxicloroquina \(e fosfato de cloroquina\) já foi revogada](#) devido a uma determinação do FDA de que esses medicamentos são “improváveis de serem eficazes no tratamento da COVID-19” e “à luz de reações adversas cardíacas graves em curso e outros efeitos colaterais graves”. [A autorização para o plasma convalescente foi recebida com muita controvérsia](#) devido à falta de dados sobre sua eficácia; [o comissário do FDA desde então se desculpou por declarar de maneira equivocada o potencial do tratamento para reduzir o risco de morte.](#)

Sem cura e com opções terapêuticas limitadas, o desenvolvimento de uma vacina, que previna a doença, tem sido o centro de uma estratégia mundial para enfrentar a pandemia em curso. Há atualmente, [pelo menos, 128 \(outras fontes citam quase 200\) vacinas candidatas em estudo, 36 das quais estão em fase de estudos clínicos em humanos.](#) Destas, nove avançaram para além dos testes de dosagem e segurança para estudos de Fase 3, onde as vacinas candidatas são testadas em estudos de grande escala que recrutam dezenas de milhares de voluntários que recebem a vacina candidata ou um placebo, ou uma vacina não relacionada, para avaliar a eficácia. A eficácia é determinada quando um certo número de pessoas no estudo desenvolve a doença e uma análise é feita para comparar a incidência ou taxa de ataque em pessoas vacinadas e não vacinadas. A eficácia faz referência a quão bem a vacina funciona nas condições ideais de pesquisa de tal estudo.

Para a aprovação tradicional das vacinas, os desenvolvedores normalmente esperam que esses estudos de Fase 3 atinjam os objetivos finais desejados, que os estudos sejam concluídos e enviem seus resultados aos órgãos reguladores para consideração do licenciamento. [O processo de aprovação tradicional, uma vez que o pedido foi apresentado, pode levar mais de um ano.](#)

Para a autorização de uso emergencial, este processo precisaria ser acelerado e poderia ser condensado em meses. [No final de agosto, o comissário do FDA anunciou que uma vacina poderia ser considerada para autorização antes mesmo de completar seu estudo de Fase 3](#), com base em dados preliminares de segurança e eficácia. A agência também [emitiu uma diretriz em junho para que a indústria](#) considere, em sua abordagem, desenvolver e buscar o licenciamento de uma vacina para prevenir a COVID-19. Neste documento, o FDA propõe parâmetros mínimos de eficácia que consideraria para uma vacina (50%, com 95% de confiança de que a verdadeira eficácia é de pelo menos 30%).

Há uma pressão adicional para obter uma autorização emergencial de vacina adequada. Embora os tratamentos usados sob autorização emergencial estejam sendo administrados a pacientes com doença grave sem outras opções de tratamento, as vacinas são projetadas para serem administradas a pessoas saudáveis, a fim de prevenir doenças. O equilíbrio dos riscos e benefícios de uma nova vacina pode cair drasticamente se o novo produto não funcionar bem e se causar algum dano.

Pode levar anos para que o perfil de segurança de uma nova vacina seja totalmente compreendido. Embora [os Estados Unidos forneçam aos seus residentes as vacinas mais seguras e eficazes](#), isso se deve em parte aos longos e rigorosos testes de segurança e eficácia que são levados em consideração ao licenciar uma nova vacina. Apesar desses esforços, muito raramente surgem evidências para reforçar a necessidade de ainda mais rigor. Até o momento, apenas uma vacina foi removida do mercado dos Estados Unidos após seu licenciamento: Rotashield – uma vacina contra o rotavírus que foi amplamente estudada antes de ser aprovada e licenciada. De fato, [a vacina havia sido estudada por 28 anos antes de ser apresentada aos órgãos reguladores para licenciamento](#). Só depois que a vacina foi usada em grande escala na população pediátrica em geral é que as informações sobre uma complicação potencialmente fatal se tornaram mais aparentes. O “clima” no qual a segurança da vacina foi questionada era turbulento para as vacinas em geral e isso pode ter contribuído para sua retirada do mercado.

A Operação Warp Speed é uma parceria público-privada fundada em maio de 2020 para permitir o desenvolvimento, fabricação e distribuição acelerada de uma vacina contra a COVID-19. Embora a ideia inicial fosse [a produção de 300 milhões de doses de vacina até janeiro de 2021](#), uma meta atualizada afirma que a operação espera ter as [doses iniciais da vacina disponíveis em janeiro de 2021](#). As autoridades têm comunicado sistematicamente que, embora um cronograma seja definido para acelerar a fabricação e distribuição, a duração dos ensaios de Fase 3 não será afetada. Conseguir isso exigirá que várias fases do ensaio sejam executadas em paralelo, em vez de em sequência, a fim de produzir um cronograma geral mais curto, mantendo as durações padrão esperadas para os estudos de segurança e eficácia.

Das vacinas candidatas envolvidas na parceria, uma vacina desenvolvida na Universidade de Oxford, e licenciada para a empresa farmacêutica britânica AstraZeneca para testes adicionais, recebeu muita atenção como potencial candidata para ser considerada para uma autorização emergencial. [O teste de estágio final desta vacina foi brevemente colocado em pausa como resultado da suspeita de uma reação adversa séria que exigiu uma revisão de segurança](#). Esse tipo de processo é, em parte, exatamente o motivo dos estudos clínicos serem projetados. A vacina AstraZeneca usa um vírus do resfriado comum, que afeta os chimpanzés, para liberar proteínas do vírus que causa a COVID-19, a fim de induzir imunidade em humanos. Em maio, a vacina AstraZeneca já havia estado em ensaios de Fase 3 em outras partes do mundo, incluindo Brasil, Reino Unido e África do Sul, quando o Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos [anunciou até 1,2 bilhão de dólares para apoiar](#) a disponibilidade de 300 milhões de doses nos Estados Unidos. No final de agosto, a empresa anunciou planos para expandir seu estudo de Fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, para 30.000 pessoas nos Estados Unidos. A recente reação adversa aconteceu no Reino Unido [e o estudo lá foi reiniciado](#). No site de registro de estudos clínicos da Biblioteca Nacional de Medicina, www.clinicaltrials.gov, [o protocolo do estudo declara](#) que antecipou os dados da sua [conclusão primária](#) de seu braço nos Estados Unidos logo no início de dezembro de 2020 e conclusão em outubro de 2022.

Outras vacinas candidatas que podem estar entre as primeiras a apresentar dados de segurança e eficácia para consideração de uma autorização emergencial são a vacina de mRNA da Moderna, co-desenvolvida pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas e a vacina de mRNA da Pfizer/BioNTech, que iniciaram os estudos de Fase 3 em julho 2020. O recrutamento da Moderna foi retardado para permitir um recrutamento melhorado de diversos segmentos da população dos Estados Unidos. A Pfizer/BioNTech também anunciou que pode aumentar o recrutamento geral e aumentar a diversidade nos participantes do estudo. Ainda é possível que os dados dos braços internacionais, bem como os braços americanos desses estudos, possam ser apresentados a um comitê regulador de vacinas que está programado para se reunir em meados de outubro de 2020. Esse comitê daria uma recomendação a favor ou contra uma autorização do tipo após revisar as evidências disponíveis para segurança e eficácia. Se receber uma autorização de uso emergencial, com base nesses dados iniciais, o desenvolvedor terá cerca de dois meses para cumprir o cronograma de produção e distribuição definido pela Operação Warp Speed.

Num [debate recente organizado pelo Centro Margolis da Universidade de Duke de Políticas da Saúde](#), Peter Marks, diretor do Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica do FDA, afirmou que qualquer autorização para uma vacina seria tratada mais como uma "autorização emergencial plus", que ele descreveu como um processo que se enquadra entre os requisitos para atender aos critérios de autorizações biológicas

e os requisitos de um pedido de Licença Biológica Tradicional (BLA, na sigla em inglês). Uma BLA seria submetida e revisada para um licenciamento padrão e para aprovação de produto biológico, uma categoria que inclui as vacinas. O Dr. Marks também expressou confiança no cronograma para o processo de uma autorização emergencial, citando que a maioria das reações adversas relacionados à vacinação ocorrem nas primeiras seis semanas após a administração da vacina. A maioria das vacinas atualmente em estudo requer duas doses, que são normalmente administradas com três a quatro semanas de intervalo e esse período crítico de seis semanas ocorreria após a segunda dose ter sido administrada. Outros membros do painel de discussão acrescentaram que uma autorização especial pode não significar que uma vacina estaria iminentemente disponível para sua administração. Fabricação, distribuição e administração são tópicos igualmente importantes que não são abordados neste artigo. Muitos observadores também começaram a especular como uma vacina seria disponibilizada uma vez que a autorização especial fosse emitida. Alguns sugeriram que seria mais apropriado disponibilizar primeiro a vacina para as pessoas pertencentes a grupos de alto risco, como profissionais da saúde na linha de frente e residentes de lares de idosos. Ainda será discutido se este tipo de disponibilização em etapas fará parte da autorização ou se a priorização será manejada por outras autoridades, como o Centro para a Prevenção e Controle de Doenças (CDC, na sigla em inglês), ou ambas as alternativas.

Estudos selecionados de Fase 3, recrutando ou em andamento:

Desenvolvedor	Nome da vacina	Data de início	Conclusão primária	Conclusão do estudo	Participantes Idade em anos	Local
AstraZeneca	AZD1222	17/8/20 (e)	2/12/20 (e)	5/10/22 (e)	30.000 pessoas Idade: ≥ 18	EUA
Moderna	mRNA-1273	27/7/20 (a)	27/10/22 (e)	27/10/22 (e)	30.000 pessoas Idade: ≥ 18	EUA
Pfizer/BioNT	BNT162	29/4/20 (a)	16/4/21 (e)	11/11/22 (e)	29.481 pessoas Idade: 18-85	EUA
AstraZeneca	ChAdOx1 (AZD1222)	28/5/20 (a)	1/8/21 (e)	1/8/21 (e)	12.330 pessoas Idade: 5-12, ≥ 18	RU

a = atual; e = estimado; RU = Reino Unido

Conclusão primária: A data em que o último participante num estudo clínico foi examinado ou recebeu uma intervenção para coletar dados finais para a medição do desfecho primário.

Conclusão do estudo: A data em que o último participante num estudo clínico foi examinado ou recebeu uma intervenção/tratamento para coletar dados finais para a medição do desfecho primário, medição do desfecho secundário e reações adversas.

Órgãos reguladores internacionais na Europa, Rússia e China possuem mecanismos a postos para permitir uma aprovação condicional ou antecipada de uma vacina.

[A China e Rússia já aprovaram antecipadamente as vacinas desenvolvidas em seus países.](#)

Se uma vacina candidata nos Estados Unidos recebesse uma autorização emergencial, o FDA precisaria determinar quem seria elegível para recebê-la sob esse tipo de autorização. É possível que a autorização seja limitada a pessoas pertencentes ao grupo com alto risco de contrair a doença e/ou de exposição, como idosos ou profissionais da saúde. Também é possível que seja autorizada para o público em geral. Para a vacina da AstraZeneca, os ensaios de Fase 3 nos Estados Unidos estão sendo conduzidos apenas para adultos. As crianças foram inscritas nos locais do estudo no Reino Unido e os dados de estudos internacionais podem ser considerados adequados para uma autorização emergencial.

Agora, mais do que nunca, [a confiança do público no governo federal está sendo minada](#), especialistas em saúde advertem que [os erros do CDC e do FDA são cada vez mais preocupantes](#). Numa época em que [a hesitação quanto a vacina ameaça a chance de traçar um caminho para o novo normal](#), quaisquer atalhos ou decisões precipitadas e politizadas sobre aprovação e uso devem ser evitadas. Os especialistas soaram alarmes e advertências sobre autorizações emergenciais de uma vacina, mas também expressaram sua confiança de que pode haver dados adequados para apoiar tal designação num futuro próximo. Uma diversidade de esforços e informações totalmente transparentes serão necessárias para ganhar a confiança das diversas populações nos Estados Unidos.

Perguntas frequentes:

Como rastreamos as mortes pela COVID-19?

Estatísticas vitais, também chamadas de registros vitais, se referem a dados essenciais coletados a partir de eventos importantes ou definidores numa população, que geralmente incluem informações sobre nascimentos, mortes, casamentos e divórcio. As estatísticas vitais têm uma função importante, permitindo que as autoridades registrem, rastreiem e analisem as informações relacionadas a esses eventos em nível populacional e identifiquem tendências que podem ser de interesse em vários níveis. Em saúde pública, os dados agregados sobre as causas de morte

são interessantes porque podem revelar padrões na carga das principais doenças que podem ser usados para projetar, implementar e monitorar programas e intervenções em saúde, com o objetivo de melhorar a saúde. Isso pode ser especialmente útil quando há mudanças nos padrões de uma doença, como a epidemia de opióides, ou quando há ameaças novas e urgentes à saúde, como a pandemia da COVID-19.

Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, na sigla em inglês) supervisionam a coleta, a análise e o relatório desses dados por meio do Centro Nacional de Estatísticas da Saúde, embora o registro de eventos vitais esteja sob a jurisdição dos estados individuais. Dados de mortalidade, incluindo [causa de morte, foram sistematicamente registrados nos Estados Unidos por todos os 50 estados desde 1933](#), com revisões para permitir relatórios segundo raça, ajustes para o envelhecimento da população e para permitir relatórios eletrônicos. Essas informações constam na certidão de óbito: documento legal emitido em caso de óbito e que exige o atestado de um médico ou legista para validar a identidade do falecido e a causa da morte.

Estados e jurisdições coletam e certificam os dados sobre as mortes e, em seguida, enviam as informações ao CDC regularmente, e às vezes, o mais próximo possível do tempo real. Embora os dados sobre a causa de morte sejam analisados regularmente e relatados anualmente, há momentos em que sua análise rápida e oportuna é crítica para entender as ameaças urgentes à saúde pública. A vigilância da mortalidade tem sido parte integrante do rastreamento do impacto da pandemia da COVID-19, do aprimoramento das intervenções de saúde pública e das respostas do sistema de saúde. Para que esses dados sejam significativos, eles precisam ser relatados com rapidez e precisão. Alguns estados tiveram dificuldades com seus relatórios de morte, onde [as contagens oficiais de mortes variam em relação ao que está sendo monitorado em nível local e municipal](#). Existem [vários pontos no processo de documentação da causa de morte que podem levar a imprecisões](#), incluindo o não preenchimento preciso e completo dos formulários, a codificação errada das informações nos formulários (a codificação das palavras escritas por médicos e legistas em códigos de diagnóstico usados por analistas de dados) e quando há problemas para transmitir as informações desde os locais até as autoridades estaduais e federais. Para agregar esses dados de maneira mais oportuna, algumas entidades independentes, como [universidades](#), [jornais](#) e [iniciativas on-line](#) rastreiam a contagem de mortes diariamente no nível municipal e estadual, onde os dados podem vir de certidões de óbito, mas também podem vir de hospitais que os relatam. Alguns sites vasculham várias fontes de dados, incluindo painéis estaduais, declarações oficiais e anúncios de hospitais para quantificar as mortes diariamente o mais próximo possível do tempo real. Mortes oficiais certificadas, relatadas ao CDC, podem levar mais tempo para serem agregadas, agrupadas e analisadas.

O relato da causa de morte nos Estados Unidos permite que as condições sejam relatadas como a causa primária de morte, bem como a causa imediata ou direta de morte. Por exemplo, se uma pessoa morre mais imediatamente de insuficiência cardíaca ou pulmonar, mas esta insuficiência cardíaca ou pulmonar foi causada por uma pneumonia grave pela COVID-19, então a COVID-19 será listada numa sequência de eventos que levaram à morte, mas que começa com a COVID-19. Na verdade, espera-se que haja vários eventos ou causas de morte listados numa certidão de óbito cuidadosamente preenchida. Da mesma forma, embora alguém possa ter um grave edema cerebral como causa direta ou imediata de morte, isso pode ter sido secundário ao sangramento no cérebro após uma queda ou trauma – a causa primária da morte. Alguém que tem um grande coágulo sanguíneo nos pulmões, uma embolia pulmonar, pode ter desenvolvido esse problema devido a um câncer – a causa primária da morte. Por esse motivo, vários problemas podem ser incluídos na seção da certidão de óbito que trata das condições que levam diretamente à morte e aquelas que são as co-morbidades. Além disso, as certidões de óbito podem incluir informações sobre outros problemas de saúde que contribuem para a morte de alguém, como diabetes ou obesidade. [O CDC fornece vídeos com instruções e outros conteúdos](#) para as pessoas responsáveis pelo preenchimento de certidões de óbito, para garantir que as certidões sejam preenchidas com a maior precisão possível. O CDC também tem definições para [mortes confirmadas e prováveis pela COVID-19](#). Uma morte é causada pela COVID-19, seja ela relatada como uma causa direta de morte ou como uma causa primária de morte.

Exemplo da seção “Causa da Morte” numa certidão de óbito para alguém falecido pela COVID-19

CAUSE OF DEATH (See instructions and examples)		Approximate interval: Onset to death
<p>32. PART I. Enter the <u>chain of events</u>—diseases, injuries, or complications—that directly caused the death. DO NOT enter terminal events such as cardiac arrest, respiratory arrest, or ventricular fibrillation without showing the etiology. DO NOT ABBREVIATE. Enter only one cause on a line. Add additional lines if necessary.</p> <p>IMMEDIATE CAUSE (Final disease or condition resulting in death) → a. <u>Acute respiratory acidosis</u></p> <p>Sequentially list conditions, if any, leading to the cause listed on line a. Enter the UNDERLYING CAUSE (disease or injury that initiated the events resulting in death) LAST</p> <p>b. <u>COVID-19</u> Due to (or as a consequence of)</p> <p>c. _____ Due to (or as a consequence of):</p> <p>d. _____ Due to (or as a consequence of):</p>		<p><u>3 days</u></p> <p><u>1 week</u></p>
<p>PART II. Enter other significant conditions contributing to death, but not resulting in the underlying cause given in PART I</p> <p><u>Chronic obstructive pulmonary disease, hypertension</u></p>		<p>33. WAS AN AUTOPSY PERFORMED? <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No</p> <p>34. WERE AUTOPSY FINDINGS AVAILABLE TO COMPLETE THE CAUSE OF DEATH? <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>35. DID TOBACCO USE CONTRIBUTE TO DEATH?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Probably</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown</p>	<p>36. IF FEMALE:</p> <p><input type="checkbox"/> Not pregnant within past year</p> <p><input type="checkbox"/> Pregnant at time of death</p> <p><input type="checkbox"/> Not pregnant, but pregnant within 42 days of death</p> <p><input type="checkbox"/> Not pregnant, but pregnant 43 days to 1 year before death</p> <p><input type="checkbox"/> Unknown if pregnant within the past year</p>	<p>37. MANNER OF DEATH</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Natural <input type="checkbox"/> Homicide</p> <p><input type="checkbox"/> Accident <input type="checkbox"/> Pending investigation</p> <p><input type="checkbox"/> Suicide <input type="checkbox"/> Could not be determined</p>

[Orientação para os relatórios de estatísticas vitais](#)

Recentemente, havia confusão sobre a estatística usada numa publicação do CDC. Isso ocorreu, em parte, devido à falta de entendimento sobre como as mortes são registradas e rastreadas nos Estados Unidos em geral, bem como a variação no nível de detalhe e precisão fornecida em algumas certidões de óbito. Pelos [relatos dos especialistas](#), a contagem atual de mortes atribuídas a COVID-19 não é uma superestimativa, [mas na verdade provavelmente uma subestimativa significativa](#). A verdade sobre as mortes da pandemia não poderá ser percebida por anos, mas relatórios precisos e oportunos por meio de atestados de óbito hoje podem ajudar a entender melhor a pandemia para apoiar os esforços para reduzir seus impactos.

Destaques Semanais de Pesquisa

[Investigação de um surto comunitário de transmissão do SARS-CoV-2 entre passageiros de um ônibus no leste da China \(JAMA, 1 de setembro de 2020\)](#)

Mensagem principal: Um surto da COVID-19 afetou várias pessoas que participavam de um evento religioso em 19 de janeiro de 2020, na província de Zhejiang, China. Após uma investigação detalhada, descobriu-se que a grande maioria dos pacientes com casos (77%, n=24) viajou de e para o evento no mesmo ônibus com um acompanhante que desenvolveu sintomas da COVID-19, após voltar para casa do evento. Casos secundários ocorreram entre passageiros em todo o ônibus. O risco de desenvolver a COVID-19 foi estatisticamente semelhante para os passageiros sentados perto do caso de índice, bem como para aqueles que se sentaram a muitas fileiras de distância. Os pesquisadores concluíram que a transmissão aérea pode ter desempenhado um papel nesse evento de transmissão em grande escala.

- Esta investigação de surto identificou um total de 31 casos da COVID-19 confirmados entre os 300 participantes de um culto de adoração ao ar livre de 150 minutos. 24 dos casos (incluindo o caso de índice aparente) ocorreram entre 68 passageiros que viajaram a bordo de um dos dois ônibus organizados para trazer pessoas de e para o evento. Nenhum caso ocorreu entre os 60 passageiros do outro ônibus e sete casos foram identificados entre os 172 participantes restantes que viajaram para o evento por outros meios.
- Na viagem de ida e volta de 100 minutos, os passageiros permaneceram nos mesmos assentos durante os dois trechos da viagem e não se moveram dentro da cabine. O passageiro mais tarde identificado como o provável caso de índice, se

sentou num assento central e ficou assintomático até depois da viagem de volta. A taxa de ataque incrivelmente alta (34,3%, intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 24,1 a 46,3) entre os passageiros do ônibus implicado foi de 42,4% (IC 95%: 27,2; 59,2) para aqueles sentados perto do caso de índice e 26,5% (IC 95%: 14,4; 43,3) para passageiros sentados a pelo menos três fileiras de distância.

- Os autores concluem que a falta de uma diferença estatisticamente significativa no risco, com base na distância do caso de índice, sugere que a transmissão aérea pode ter desempenhado um papel. Eles destacam que os aparelhos de ar condicionado estavam funcionando em modo de recirculação e apenas algumas das janelas poderiam ter sido abertas. O conhecimento sobre a COVID-19 era baixo na época e nenhum dos passageiros usava máscaras nem foram alertados para manter distância física.
- Esta é uma investigação de surto, bem caracterizada, de um evento de transmissão em grande escala fortemente relacionado à exposição num ônibus. Embora as descobertas sugiram a possibilidade de transmissão aérea por meio do transporte de aerossóis virais por longas distâncias, também é provável que gotículas respiratórias maiores possam ter sido impulsionadas pela ventilação ou transmitidas durante o contato próximo entre passageiros antes ou depois da viagem e durante o embarque no ônibus. Descrevemos anteriormente como pode ser difícil identificar as contribuições relativas para a transmissão dos aerossóis e das gotículas nos casos de infecção respiratória.

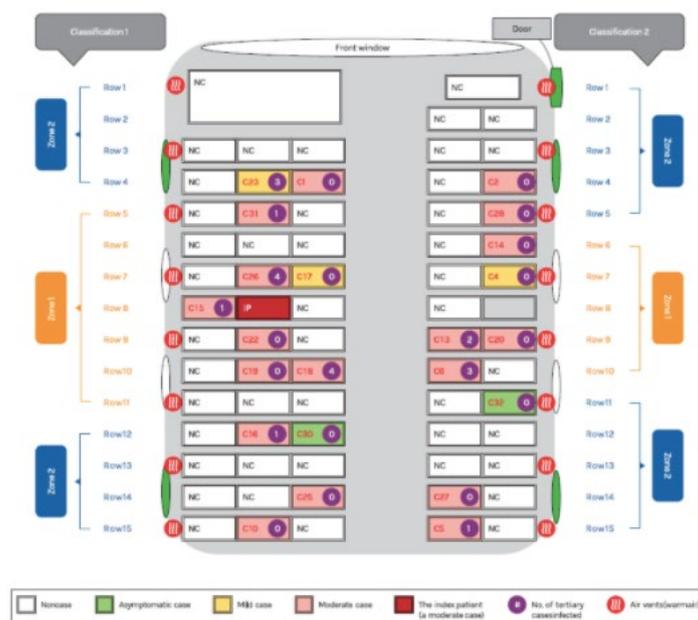


FIGURA: Mapa de assentos do ônibus implicado na transmissão de 24 casos de COVID-19 em 19 de janeiro de 2020.

[Amostras de saliva ou swab nasofaríngeo para detecção do SARS-CoV-2 NEJM, 28 de agosto de 2020](#)

Mensagem principal: O padrão atual para diagnóstico laboratorial da COVID-19 envolve o teste de amostras obtidas, por um profissional da saúde, da nasofaringe, para coleta de material genético do SARS-CoV-2. Os atrasos nas testagens poderiam ser atenuados se amostras mais fáceis de coletar pudessem fornecer resultados confiáveis. Nesta comparação de resultados entre testes de amostras coletadas de acordo com os padrões atuais e os resultados dos testes de amostras de saliva autocoletadas, os achados sugerem que as amostras de saliva e as amostras nasofaríngeas têm pelo menos sensibilidade semelhante na detecção do SARS-CoV-2 entre pacientes internados com COVID-19 e entre profissionais da saúde assintomáticos.

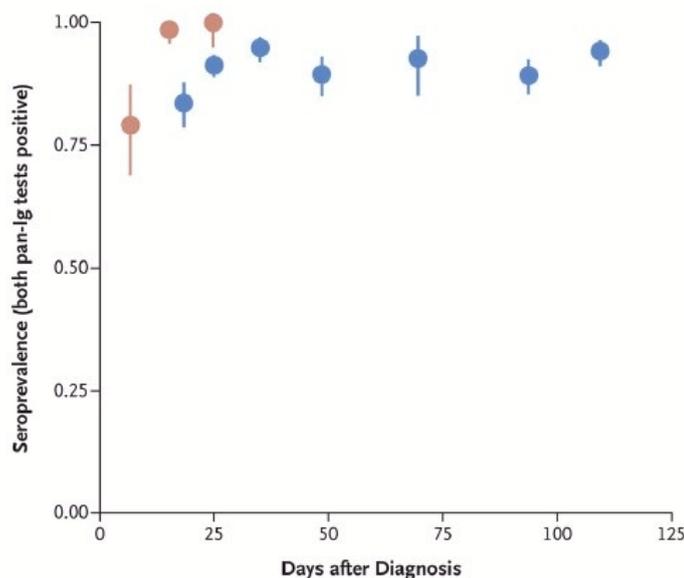
- 70 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram retestados para o SARS-CoV-2 por meio da reação em cadeia da polimerase reversa quantitativa (RT-qPCR) realizada em pares de amostras: amostras de saliva coletadas pelos próprios pacientes e amostras nasofaríngeas coletadas no mesmo momento por profissionais da saúde. Além disso, 495 profissionais da saúde assintomáticos forneceram amostras de saliva e nasofaríngeas autocoletadas para o teste do SARS-CoV-2.
- Entre os pacientes internados, foram detectadas mais cópias de RNA do SARS-CoV-2 em amostras de saliva do que em amostras nasofaríngeas, houve menor variação dos níveis de RNA do SARS-CoV-2 em amostras de saliva do que em amostras nasofaríngeas e foi mais comum obter um resultado negativo seguido por um resultado positivo numa série de amostras nasofaríngeas de um único paciente (3 ocorrências) do que numa série de amostras de saliva de um único paciente (1 ocorrência). De 1 a 5 dias após o diagnóstico, 81% (IC 95%, 71 a 96) das amostras de saliva foram positivas, em comparação com 71% (IC 95%, 67 a 94) das amostras nasofaríngeas.
- Entre os profissionais da saúde assintomáticos, o RNA do SARS-CoV-2 foi detectado na saliva de 13 pessoas (esses resultados foram posteriormente confirmados por testes nasofaríngeos repetidos). Nove dessas 13 pessoas enviaram amostras pareadas de nasofaringe e sete dessas amostras deram resultados negativos para o SARS-CoV-2.
- A significância estatística das diferenças observadas não é clara. A população de pacientes sintomáticos foi restrita àqueles já diagnosticados com COVID-19 por testagem de amostras da nasofaringe e internados.

[Resposta imunológica humoral ao SARS-CoV-2 na Islândia NEJM, 1 de setembro de 2020](#)

Mensagem principal: Este relatório dos resultados dos testes de anticorpos na Islândia, onde aproximadamente 15% da população do país foi testada para infecção pelo SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase (PCR) e/ou teste de anticorpos, fornece uma visão sem precedentes das implicações da sorovigilância generalizada. Em concordância com outros estudos, os resultados sugerem que uma proporção significativa de infecções pelo SARS-CoV-2 pode passar despercebida apenas pelo teste de PCR. A consideração do teste de anticorpos em conjunto com o teste de PCR aumentou substancialmente a incidência estimada de infecção pela COVID-19 e diminuiu a taxa de mortalidade estimada nessa população. Em contraste com outros estudos que sugeriram que uma fração substancial de pacientes com COVID-19 se tornam negativos para anticorpos no início do período de convalescença, os níveis de anticorpos permaneceram estáveis por até quatro meses após o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2.

- Ao longo de um período de quatro meses, anticorpos contra o SARS-CoV-2 foram medidos em até 30.576 islandeses. Alguns obtiveram resultado positivo para o teste de PCR (alguns estavam hospitalizados e alguns se recuperaram) e alguns nunca foram testados ou obtiveram resultado negativo para o teste de PCR (alguns estavam em quarentena e outros não).
- De 1.215 pessoas que se recuperaram da COVID-19, 1.107 (91,1%; intervalo de confiança de 95% [IC], 89,4 a 92,6) eram soropositivos. Mais de 90% dos que testaram positivo para anticorpos IgG permaneceram soropositivos 120 dias após o diagnóstico, sem diminuição dos níveis de anticorpos IgG. Os níveis de anticorpos foram maiores entre os mais velhos, aqueles com índice de massa corporal mais alto e aqueles com COVID-19 mais grave. Os níveis de anticorpos foram mais baixos entre os fumantes e aqueles que usam medicamentos anti-inflamatórios.

A Seroprevalence among SARS-CoV-2 Infected Persons



O vermelho mostra a porcentagem de amostras positivas entre pessoas hospitalizadas (249 amostras de 48 pessoas) e o azul mostra a porcentagem de amostras positivas entre pessoas recuperadas (1853 amostras de 1215 pessoas).

- Aproximadamente 56% de todas as infecções pelo SARS-CoV-2 foram diagnosticadas por PCR. Do total de infecções, 14% ocorreram em pessoas em quarentena que não obtiveram resultados positivos em testes de PCR (definido como nunca testado ou resultado negativo) e 30% em pessoas que não estiveram em quarentena e não obtiveram resultados positivos em teste de PCR.
- Dentre 4.222 pessoas em quarentena, as que não obtiveram resultado positivo no teste de PCR, 97 (2,3%; IC 95%, 1,9 a 2,8) eram soropositivas; aquelas com exposição domiciliar tiveram 5,2 (IC 95%, 3,3 a 8,0) vezes mais probabilidade de serem soropositivas do que as outras.
- Considerando apenas os resultados do teste de PCR, a incidência de infecção pelo SARS-CoV-2 na Islândia foi de 0,5%; considerando o teste de PCR e o teste de anticorpos, a incidência de infecção na Islândia foi de 0,9% (IC 95%, 0,8 a 0,9). Considerando apenas os resultados do teste de PCR, a taxa de letalidade por infecção foi de 0,6%; considerando tanto o teste de PCR quanto o teste de anticorpos, a taxa de mortalidade por infecção foi de 0,3% (IC 95%, 0,2 a 0,6).
- Os resultados foram obtidos numa população relativamente homogênea numa região geográfica específica. Mais estudos serão necessários para determinar a longevidade dos anticorpos do SARS-CoV-2 em outras populações.

[Associação entre a administração de corticosteroides sistêmicos e a mortalidade entre pacientes críticos com COVID-19: Uma metanálise JAMA, 2 de setembro de 2020](#)

Mensagem principal: Vários estudos foram realizados com corticosteroides sintéticos para o tratamento da COVID-19. Quando os resultados provisórios do estudo britânico RECOVERY, com uma série de tratamentos potenciais para a COVID-19, mostraram uma redução significativa na mortalidade entre pacientes com COVID-19 que haviam recebido o esteroide dexametasona, outros testes com esteroides foram suspensos porque a descontinuação de esteroides não poderia mais ser justificada. Esta metanálise de dados existentes sobre o tratamento com esteroides para pacientes com COVID-19 confirma os achados do estudo RECOVERY: em comparação com o tratamento usual ou com placebo, os esteroides foram associados à mortalidade mais baixa, por todas as causas, durante 28 dias, entre pacientes com COVID-19 grave.

- Foram elegíveis para inclusão os dados de estudos que designaram aleatoriamente pacientes com COVID-19 grave a um grupo com uso de esteroides e a um grupo sem uso de esteroides. O resultado primário foi a mortalidade, por todas as causas, 28 dias após a randomização; o resultado secundário foram reações adversas graves.
- Sete estudos foram incluídos na análise. Diferentes estudos administraram diferentes tipos (dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona) e doses de esteroides. Um total de 1.703 pacientes, de países em cinco continentes, foram randomizados: 678 para receber esteroides e 1.025 para receber tratamentos usuais ou placebo. A idade média foi de 60 anos e 488 pacientes (29%) eram mulheres. A proporção de pacientes recebendo tratamento concomitante com outros agentes antivirais potenciais variou entre os estudos.
- Houve 222 mortes entre 678 pacientes randomizados para receber esteroides e 425 mortes entre 1.025 pacientes randomizados para receber o tratamento usual ou placebo. A razão de possibilidades resumida (OR, na sigla em inglês) de mortalidade em 28 dias foi de 0,66 (IC 95%, 0,53-0,82). Entre os seis estudos que relataram reações adversas graves, houve um número semelhante de reações adversas graves entre pacientes que receberam esteroides e pacientes que receberam tratamento usual ou placebo.
- A análise do subgrupo mostrou que a dexametasona e a hidrocortisona, mas não a metilprednisolona, conferiram benefícios semelhantes com respeito a mortalidade. Para pacientes em ventilação mecânica, a OR foi de 0,69 (IC 95%, 0,55-0,86); para pacientes não ventilados, a OR foi de 0,41 (IC 95%, 0,19-0,88). Foram

encontrados benefícios semelhantes com respeito à mortalidade para pacientes do sexo masculino e feminino e para pacientes mais velhos e mais jovens.

- O estudo foi insuficiente para avaliar a dosagem ideal de esteroides e a duração do tratamento não pôde ser avaliada. Apenas adultos em ambientes de alta renda foram incluídos. Os dados de mortalidade além de 28 dias não estavam disponíveis. Embora pareça que os esteroides possam ser mais benéficos em pessoas não ventiladas mecanicamente, apenas 144 pacientes não estavam recebendo ventilação mecânica na randomização.

[Dinâmica de transmissão dos surtos da COVID-19 associados a creches - Salt Lake City, Utah, Abril a Julho de 2020 \(MMWR, publicação antecipada, 11 de setembro de 2020\)](#)

Mensagem principal: Ao revisar retrospectivamente os dados de rastreamento de contato e os padrões de transmissão da COVID-19, as autoridades de saúde em Utah determinaram que as crianças que foram infectadas com COVID-19 num ambiente de creche, incluindo crianças assintomáticas, transmitiram a infecção para contatos domiciliares e seus pais. Os autores enfatizam a importância do teste e rastreamento de contato oportunos, uma vez que uma infecção for identificada, para tomar as medidas adequadas para interromper a transmissão em andamento. As medidas em vigor nessas creches, para mitigar ou prevenir infecções, não eram uniformes e nem sempre incluíam o uso de máscara, mesmo para adultos e funcionários. Embora a COVID-19 seja menos grave em crianças do que em adultos, as crianças ainda são capazes de transmitir a doença para contatos adultos.

- Os pesquisadores analisaram dados de três surtos em creches de Utah, de abril a julho de 2020, para determinar as taxas de ataque e padrões de transmissão. Os investigadores identificaram um total de 184 pessoas epidemiologicamente vinculadas às creches afetadas, 110 das quais eram crianças e 83 eram contatos fora das instalações (por exemplo, irmãos ou pais das crianças que frequentavam as creches).
- Das pessoas com vínculo epidemiológico com as creches, foram identificados 31 casos confirmados e sete prováveis casos da COVID-19. A maioria dos casos (71%) ocorreu entre funcionários e frequentadores das instalações, no entanto nove casos confirmados e sete prováveis casos que ocorreram entre contatos, incluindo o caso de um pai que precisou de internação. A transmissão de uma criança assintomática para um contato foi documentada em pelo menos dois casos. O caso de índice em todas as três instalações foi um membro adulto da equipe.

- Estratégias de mitigação, incluindo o uso de máscaras entre todos os funcionários e frequentadores com mais de dois anos de idade, excelente higiene e outras práticas, como equipes estáveis/grupos de frequentadores sem mistura, podem ser essenciais para manter esses tipos de ambientes seguros e abertos. Uma vez que um caso for identificado, o teste e rastreamento de contato oportunos e outras etapas, como a quarentena, são essenciais para controlar surtos e limitar a transmissão contínua.

Citação sugerida: Cash-Goldwasser S, Kardooni S, Kachur SP, Cobb L, Bradford E and Shahpar C. Weekly COVID-19 Science Review August 29 -Sept 11. Resolve to Save Lives. 15 de setembro de 2020. Disponível em: <https://preventepidemics.org/coronavirus/weekly-science-review/>