

COVID-19

Revisão científica semanal

4-10 ABRIL 2020

Esta revisão científica semanal é uma síntese das evidências científicas sobre COVID-19 durante o período especificado. É 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

Descobertas sobre dados

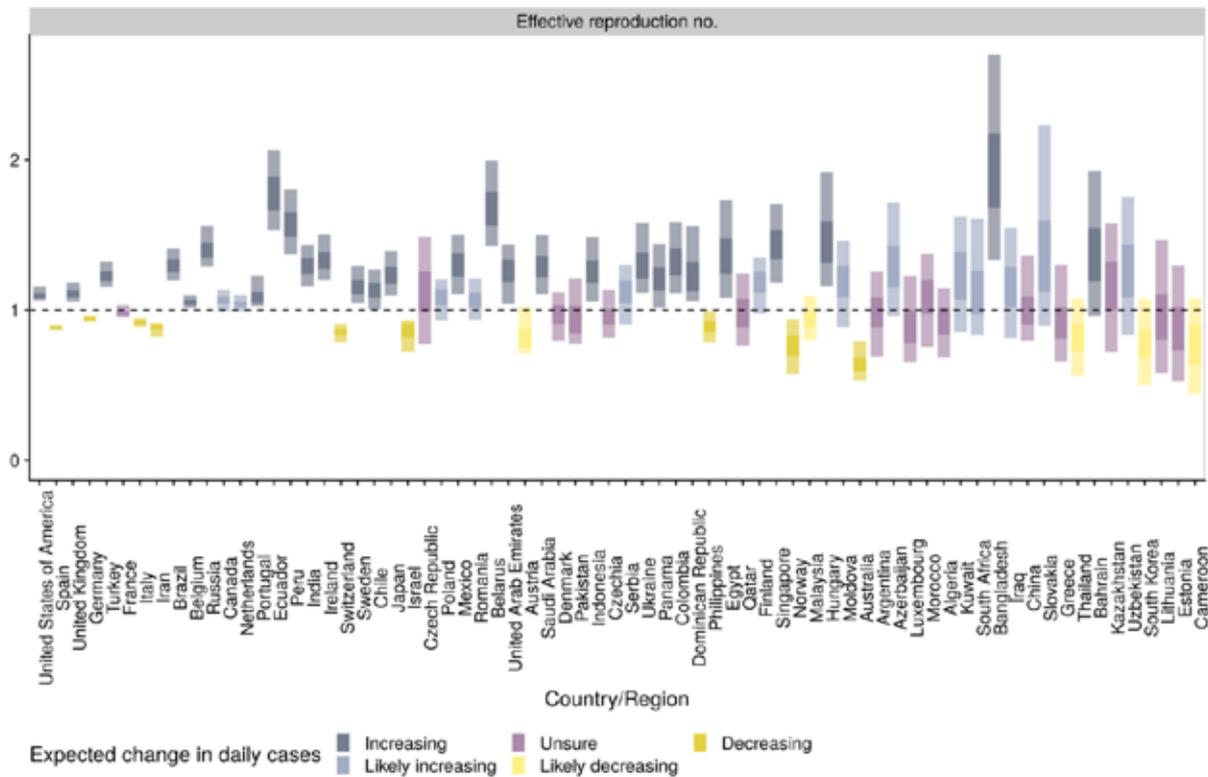
***Nowcasting* no contexto de COVID-19, uma ferramenta potencialmente poderosa para monitorar o impacto das intervenções de saúde pública de COVID-19.**

Nowcasting, em inglês, é uma combinação de “agora” (now) e “previsão” (forecasting) e é tradicionalmente associado aos campos de meteorologia e economia. Envolve o uso de dados para entender a situação atual e prever o futuro imediato. Essa abordagem foi aplicada a uma variedade de análises de informações, [incluindo boletins](#) meteorológicos e projeções do [Produto Interno Bruto](#), para fornecer informações oportunas que podem ser usadas para informar a ação.

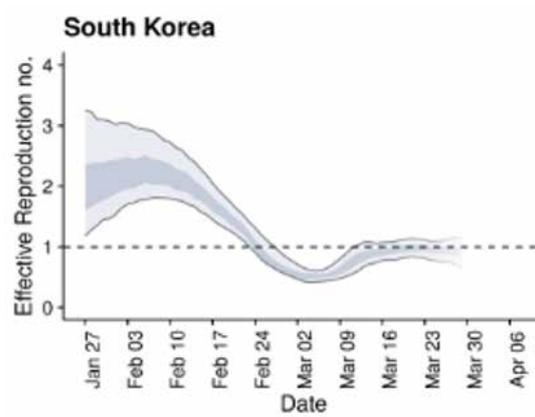
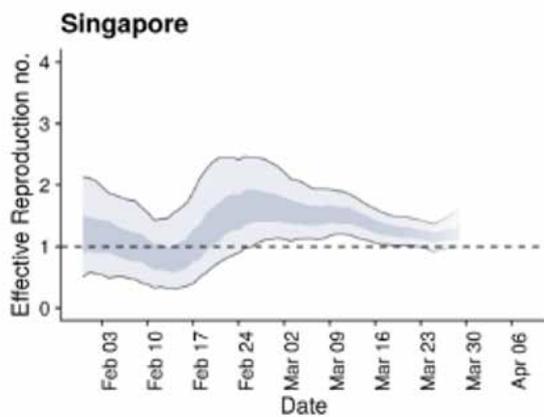
Na pandemia de COVID-19, uma aplicação do nowcasting é a estimativa do número básico de reprodução (R_0), também conhecido como taxa básica reprodutiva. Isso é [definido](#) como o número esperado de infecções secundárias decorrentes de um único indivíduo durante todo o período infeccioso em uma população de pessoas suscetíveis. O número de reprodução é uma maneira de estimar a transmissibilidade de um patógeno específico, como o SARS-CoV-2, e tem implicações importantes no controle da doença. Quando R_0 é maior que 1, uma doença continua a se espalhar, pois cada pessoa infectada espalha a doença para mais de uma pessoa, em média. Quando R_0 é igual a 1, cada infecção existente causaria, em média, uma nova infecção. Quando R_0 é menor que 1, cada vez menos pessoas serão infectadas ao longo do tempo e a doença pode ser controlada.

O R_0 é guiado [por três parâmetros principais](#), incluindo a duração do contágio, a taxa de contato entre pessoas infectadas e suscetíveis (taxa de contato) e a probabilidade de infecção quando o contato é feito. Uma limitação importante ao conceito de R_0 é que ele não captura a heterogeneidade da transmissão entre pessoas infectadas, e dois patógenos com estimativas de R_0 idênticas podem ter padrões de transmissão significativamente diferentes. O principal objetivo das medidas de controle de doenças é reduzir o R_0 para um valor abaixo de 1 implementando intervenções que afetam os três parâmetros acima. Por exemplo, medidas de isolamento, quarentena e distanciamento físico reduzem a taxa de contato entre os infectados e os suscetíveis. Esse número reprodutivo observado no mundo real é chamado de [número reprodutivo efetivo](#) (R ou R_t por um determinado período de tempo) que pode mudar e ser monitorado à medida que o número de membros suscetíveis de uma população muda devido a mudanças de comportamento (por exemplo, distanciamento físico), tratamento e vacinação. Logicamente, se estimativas de R_0 quase em tempo real pudessem ser produzidas, seria possível ver o impacto de intervenções de saúde pública na disseminação de COVID-19 e entender melhor o status atual da transmissão de doenças.

Na pandemia atual, vários grupos divulgaram recentemente estimativas de R_0 ou R_t atualizadas com frequência. [O Centro de Modelagem Matemática de Doenças Infecciosas \(CMMID, sigla em inglês\) da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres \(LSHTM, sigla em inglês\) fornece estimativas atuais](#) do número reprodutivo efetivo e do tempo de duplicação (o tempo mais recente levado para a contagem de casos dobrar) estimados por país. Na figura abaixo, o R_0 atual na maioria dos países do mundo está acima de 1, indicando que a doença continuará a se espalhar.



Cingapura e Coréia do Sul foram capazes de implementar medidas para reduzir seu R0 abaixo do valor limite de 1, permitindo controlar a propagação de doenças. Nas duas áreas, houve uma recuperação de R0o acima de 1, em grande parte devido aos residentes infectados que retornam ao seu país de origem, levando a novas cadeias de transmissão de doenças.



De maneira similar, o [Centro de Pesquisa Médica para Análise Global de Doenças Infecciosas \(MRC Center for Global Infectious Disease Analysis, em inglês\) do Imperial College de Londres](#) começou a divulgar previsões semanais de COVID-19. Nestas previsões, eles classificam a situação de COVID-19 nos países como estabilizando, crescendo lentamente ou crescendo rapidamente, usando estimativas do número de reprodução. Eles também fornecem estimativas do número reprodutivo efetivo atual para países em todo o mundo (figura abaixo).

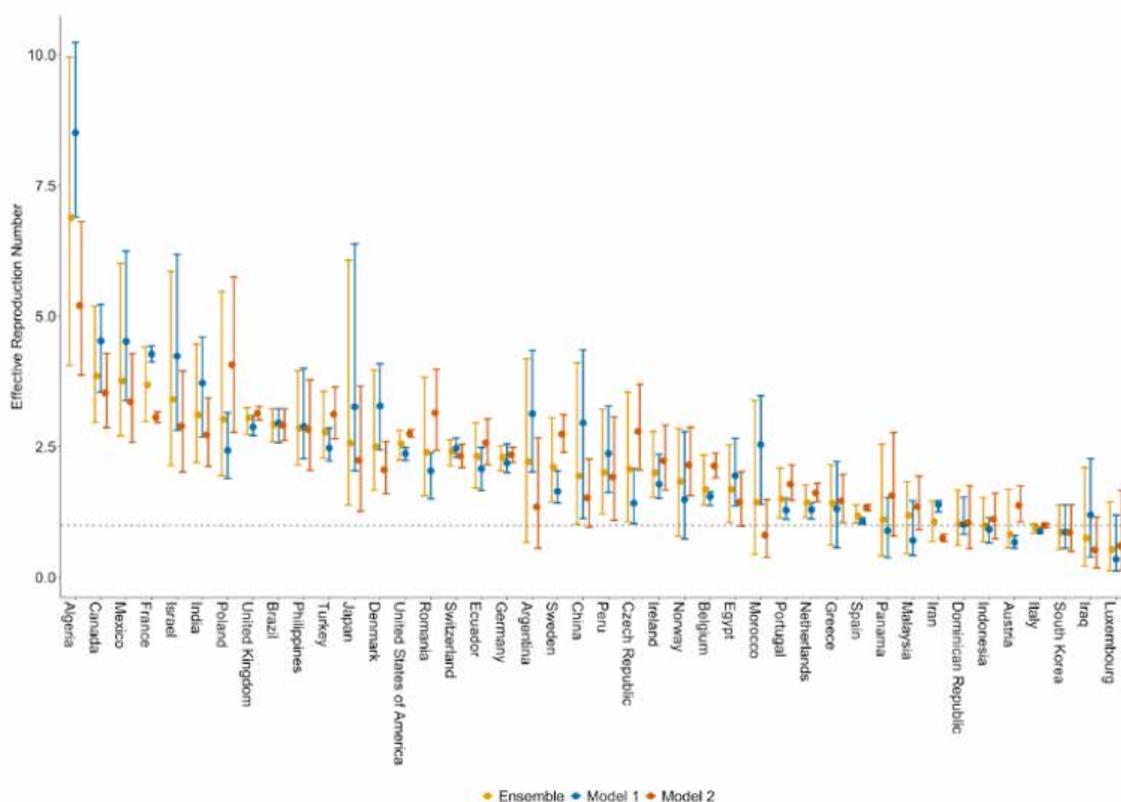
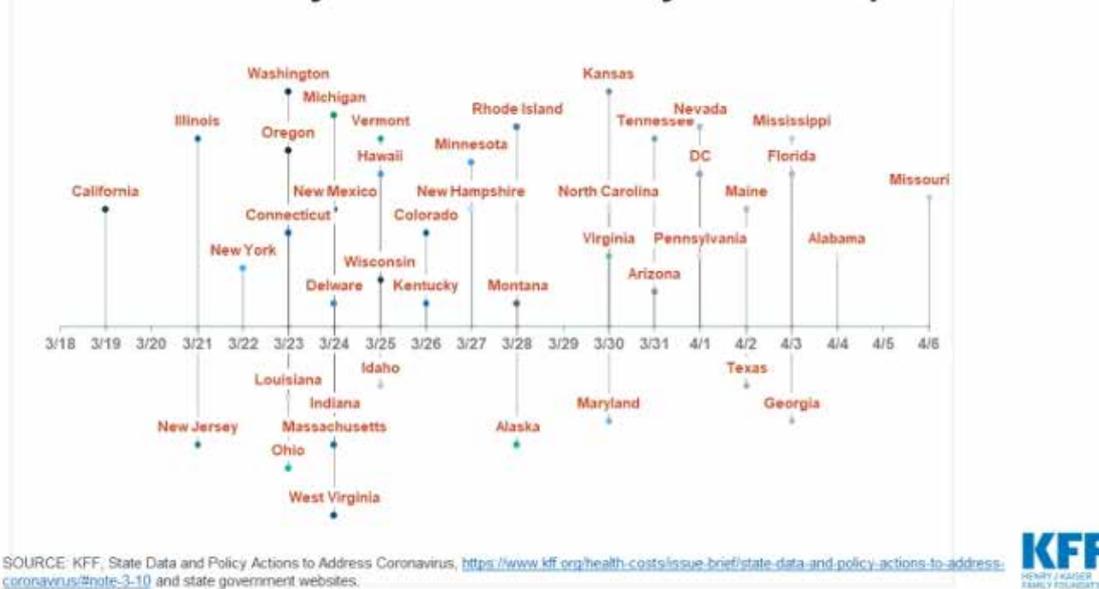


Figure 3: Latest estimates of effective reproduction numbers by country (median and 95% CrI). We present the estimates of current transmissibility estimated from each method as well as the ensemble estimates.

Nas estimativas do número de reprodução dos Estados Unidos por semana, o número caiu de 5,2 na semana de 22 de março para 2,6 na semana de 5 de abril. Isso corresponde ao período em que a [maioria dos estados implementou medidas de isolamento](#) (veja as figuras abaixo), mas, importante, permanece muito acima de 1.

	Country	Week Starting	Predicted Deaths	Observed	R _t
81	United States of America	15-03-2020	192 (64 - 580)	283	3.31 (1.95 - 5.31)
82	United States of America	22-03-2020	2,860 (1,830 - 4,960)	1851	5.18 (4.01 - 6.18)
83	United States of America	29-03-2020	10,800 (8,970 - 12,000)	6310	3.63 (3.40 - 3.90)
84	United States of America	05-04-2020	19,500 (14,700 - 24,500)		2.56 (2.24 - 2.81)

State Mandated Stay-At-Home Orders by Date of Implementation



Um grupo [examinou](#) o número reprodutivo instantâneo (R_t) de COVID-19 em Pequim, Xangai, Shenzhen, Wenzhou e nas dez províncias chinesas que tiveram o maior número de casos confirmados de COVID-19.

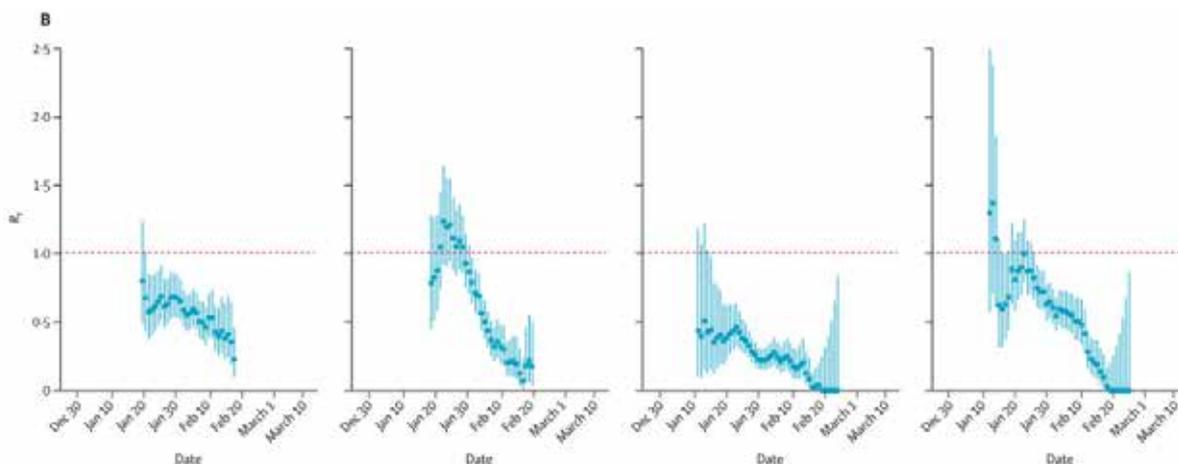
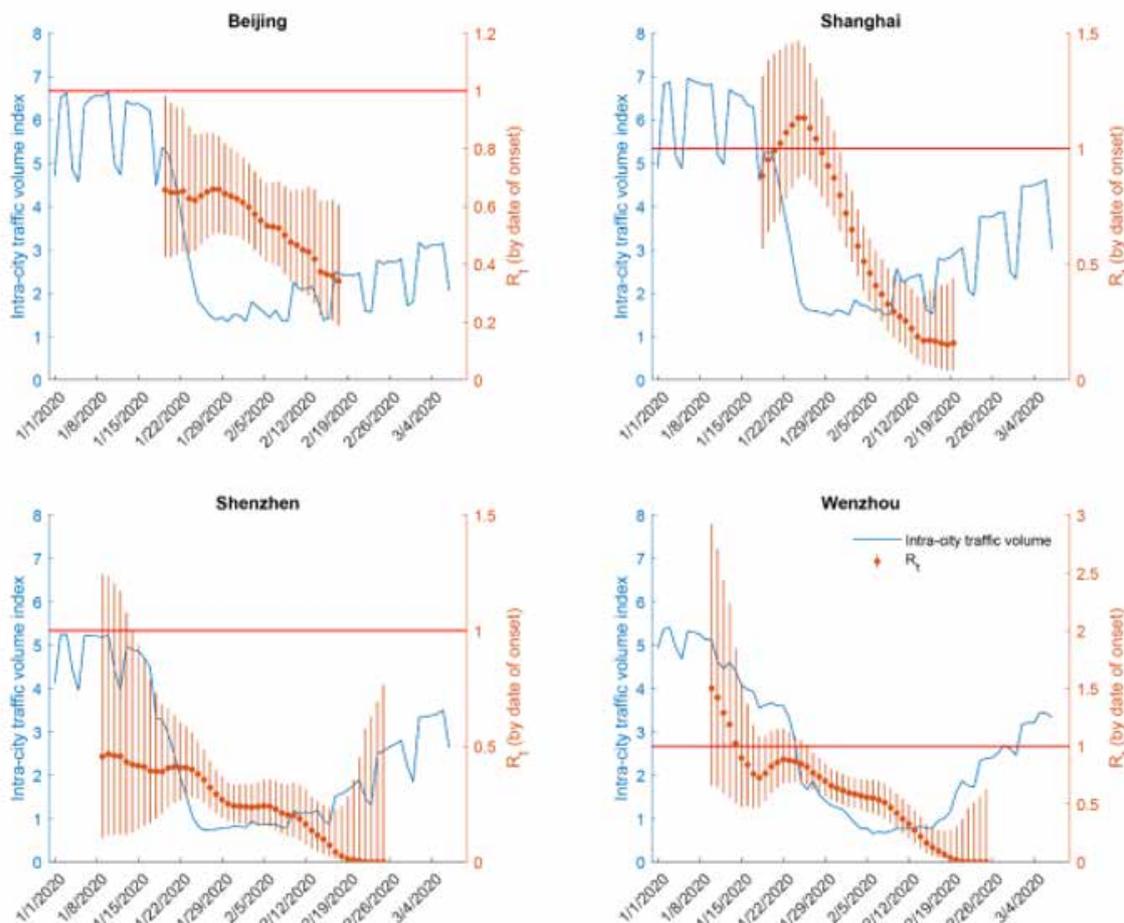


Figure 2 Estimates of R_t in Beijing, Shanghai, Shenzhen, and Wenzhou

Os autores analisaram o R_t e a implementação de medidas de contenção e dados de mobilidade e descobriram que a primeira onda de COVID-19 fora de Hubei diminuiu por causa de intervenções não-farmacêuticas agressivas. O declínio no número reprodutivo nas quatro cidades selecionadas se correlacionou com a diminuição nos volumes de tráfego intra-urbanos registrados pelo Baidu (uma das maiores ferramentas de busca do mundo e o dominante na República Popular da China).



Estimativas de R_t em Pequim, Xangai, Shenzhen e Wenzhou e do índice Baidu de volumes de tráfego intra-cidades de janeiro a fevereiro de 2020. Estimativas de R_t são médias móveis de sete dias daquelas mostradas na Figura 2. Os índices de volumes de tráfego entre cidades foram obtidos em <https://qianxi.baidu.com/>. O índice Baidu de volume de tráfego intra-urbano é uma proporção normalizada da população de uma cidade com movimento intra-urbano dentro de 24 horas para a população residencial de uma cidade, embora os detalhes precisos do algoritmo de normalização não tenham sido disponibilizados no site do Baidu Qianxi.

De modo geral, os autores concluíram que o pacote abrangente de intervenções não-farmacêuticas reduziu substancialmente a transmissão de COVID-19 em toda a China. O número diário de casos locais de COVID-19 caiu substancialmente, para quase zero em áreas fora de Hubei desde o final de fevereiro; no entanto, uma segunda onda de transmissão por COVID-19 é possível devido à reintrodução viral que vem aumentando desde março de 2020, bem como a transmissão viral que pode se recuperar com a retomada gradual das atividades econômicas e, portanto, com níveis normais de interação social. Os autores recomendam o monitoramento rigoroso do número reprodutivo efetivo instantâneo e o ajuste em tempo real das intervenções políticas para garantir o gerenciamento de ondas adicionais.

De maneira similar, o Instituto de Modelagem de Doenças, no Estado de Washington, EUA, [usou](#) estimativas do número reprodutivo efetivo para avaliar se as medidas de distanciamento físico e as mudanças subsequentes na mobilidade da população estão relacionadas a reduções na transmissão de COVID-19. Eles relatam que, antes da mudança de comportamento em 1º de março de 2020, o número reprodutivo efetivo era de 2,7 (+ 0,9). Em meados de março, o Estado de Washington instituiu níveis crescentes de políticas de distanciamento, incluindo o fechamento de escolas e o cancelamento de reuniões em massa. Em 18 de março, depois que essas medidas foram adotadas, o número reprodutivo efetivo havia caído para 1,4 (+ 0,2) com base apenas em dados epidemiológicos. Após adicionar dados de mobilidade adicionais, eles relatam que o “nowcast” do número reprodutivo efetivo ficou mais preciso, indo para 1,3 (+ 0,07).

O monitoramento do número de reprodução ao longo do tempo promete ser uma ferramenta para avaliar o impacto de intervenções e desencadear ações para implementar ou afrouxar medidas físicas de distanciamento. No entanto, as estimativas do número de reprodução para um local e período de tempo específicos não são consistentes entre os modelos e, embora R0 seja fácil de entender, é difícil quantificá-lo. Um [artigo recente](#) sobre a complexidade da taxa reprodutiva concluiu que “deve ser estimado, relatado e aplicado com muita cautela, porque essa métrica básica está longe de ser simples”. Por exemplo, para a semana de 29 de março de 2020, o modelo da LSHTM estimou o número reprodutivo efetivo nos Estados Unidos em 1,2.

Country/Region	New confirmed cases by infection date	Expected change in daily cases	Effective reproduction no.	Doubling time (days)
United States of America	30285 (29683 – 30906)	Increasing	1.2 (1.1 – 1.3)	24 (20 – 30)

Durante o mesmo período, os modelos do Imperial College (eles usam três e os sintetizam) estimaram o número reprodutivo em 3,63. Essas estimativas pontuais são muito diferentes e provavelmente é mais útil observar as tendências em cada modelo do que comparar os números reprodutivos entre modelos. No futuro, esses modelos continuarão sendo refinados e incrementados com tipos adicionais de informações para comunicar nossa resposta à COVID-19.

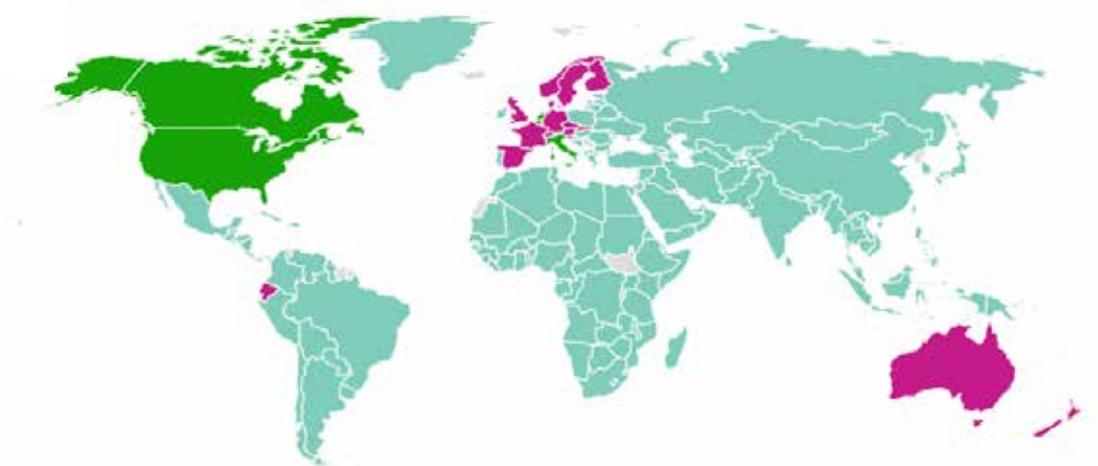
Tópicos aprofundados

BCG e COVID-19

Inúmeros fatores podem contribuir para grandes diferenças observadas na gravidade de COVID-19 entre os países. Foi observado que a morbidade e mortalidade por COVID-19 parecem ser mais altas nos países em que a vacina universal contra tuberculose ao nascer (vacina Bacillus Calmette-Guérin - BCG) não é recomendada (por exemplo, Itália, Espanha, França e Reino Unido) do que naqueles países em que a vacina é recomendada (por exemplo, Japão e Coreia do Sul). A lógica por trás da análise dessa relação e da realização de ensaios clínicos para avaliar os impactos da vacinação com BCG sobre a gravidade de COVID-19 merece discussão.

A vacina BCG é utilizada para prevenir formas graves de tuberculose em crianças, como meningite por tuberculose. Desde sua introdução, há 100 anos, mais de 3 bilhões de pessoas receberam a vacina BCG, tornando-a [a vacina mais aplicada na história](#). A vacinação universal com BCG infantil continua sendo [recomendada na maioria dos países](#); outros países, onde a incidência de tuberculose diminuiu, não recomendam mais vacinação universal com BCG e alguns países nunca tiveram uma política universal de vacinação com BCG.

A DATABASE OF GLOBAL BCG VACCINATION POLICIES AND PRACTICES



JS map by amCharts



Fonte: [Atlas mundial de BCG](#)

Nas últimas décadas, houve hipóteses de que a vacina BCG possa estar associada a maiores reduções na morbidade e mortalidade do que seria esperado pelos efeitos da tuberculose. A vacina BCG tem sido associada a [reduções na morbidade e mortalidade infantil](#), possivelmente através da redução da incidência de infecções respiratórias graves sem relação com a tuberculose. Foi relatado que a incidência de [infecções respiratórias em idosos](#) foi reduzida pela vacina BCG utilizada de forma repetida em um estudo. Dados de estudos em [humanos](#), [animais](#) e in vitro indicam que esses efeitos podem ser causados pelo [aumento não especificado da função imunológica](#). No entanto, outros estudos [não obtiveram sucesso em demonstrar](#) um efeito da vacina BCG nos resultados. Uma série de variáveis, incluindo país de nascimento, idade da vacinação, tipo de vacina BCG e natureza do desafio imunológico subsequente podem modificar qualquer efeito protetor. Nosso entendimento do impacto da vacina BCG na função imunológica e na saúde da população continua sendo aprimorado.

Três estudos observacionais encontraram correlações entre a vacinação universal com BCG e a carga de COVID-19. Um estudo encontrou menor mortalidade por COVID-19 em países com vacinação universal com BCG depois de [excluir países de baixa renda, dada a preocupação por vieses de apuração de casos e mortes](#). Um segundo estudo com resultados semelhantes [ajustados para a posição relativa de cada país na curva epidêmica](#), e um terceiro estudo mostrou [curvas mais achatadas de crescimento da incidência e fatalidade em países com vacinação universal com BCG](#) durante o período inicial da pandemia, antes da introdução de medidas divergentes de controle. Esses estudos também tentaram controlar outros potenciais fatores de confusão das associações observadas entre a vacina BCG e COVID-19, mas fatores como comorbidades, co-infecções e adoções diferentes de intervenções não-farmacêuticas são difíceis de endereçar. A força das evidências desses estudos, assim como de quaisquer estudos ecológicos, é limitada. No entanto, essas descobertas, juntamente com os dados já existentes sobre os efeitos protetores da vacina BCG, estimularam o lançamento de estudos clínicos para investigar se a vacina BCG pode diminuir as taxas de incidência e mortalidade por COVID-19. Um estudo clínico randomizado e controlado dos impactos da vacina BCG na incidência e gravidade de [COVID-19 entre os profissionais de saúde na Austrália](#) está sendo lançado, e um estudo semelhante está sendo [planejado na Alemanha](#).

Impacto da dosagem (inóculo) na gravidade de COVID-19

Profissionais de saúde (PS) representam uma [parcela significativa](#) das infecções confirmadas de COVID-19. Embora os PS da linha de frente tenham maior risco de entrar em contato com o SARS-CoV-2 do que aqueles que são capazes de praticar o distanciamento físico, o número de vírions SARS-CoV-2 presentes na exposição (aqui

denominada dose de exposição e também conhecido como inóculo) também pode influenciar o risco de infecção e gravidade da doença.

A dose infecciosa, ou o número médio de organismos infecciosos necessários para estabelecer a infecção na maioria dos indivíduos, é um conceito relevante para a relação entre a dose de exposição e a probabilidade de infecção. A dose infecciosa de SARS-CoV-2 ainda não foi estabelecida. Os testes de provocação de humanos e animais ajudaram a definir as doses infecciosas para uma ampla gama de patógenos; para o SARS-CoV-2, ainda não existem dados em animais e os estudos de infecciosidade em humanos podem gerar desafios éticos e de segurança insuperáveis. No entanto, existem dados relevantes sobre os coronavírus relacionados e outros patógenos respiratórios. Um [teste de provocação humano sobre influenza](#) mostrou que inóculos virais mais altos produzem mais sintomas de infecção e influenza clínica do que os inóculos inferiores. [Modelos testados de SARS-CoV em ratos](#) (o coronavírus que causa a SARS - Síndrome Aguda Respiratória Grave) demonstraram que a replicação nos pulmões e cornetos nasais se correlaciona com a dose de exposição. E durante a epidemia de SARS em 2002, entre [79 pacientes com SARS](#) que compartilharam um complexo residencial em Hong Kong, a infecção foi mais provável e a carga viral inicial foi maior entre aqueles que moravam perto do caso-zero. Com base nesses dados, bem como em princípios gerais sobre a interação entre patógenos infecciosos e defesas imunológicas do hospedeiro, é provável que doses mais altas de exposição a SARS-CoV-2 causem mais infecções do que doses mais baixas de exposição. No entanto, isso não prova que a dose de exposição esteja associada à gravidade da doença.

Outro conceito na relação entre a gravidade da doença por SARS-CoV-2 e COVID-19 é o da carga viral ou a quantidade de vírus transportada por um indivíduo. Para [SARS-CoV](#) e [MERS-CoV](#) (os vírus que causam SARS e MERS, respectivamente), altas cargas virais têm sido associadas à mortalidade. Estão surgindo dados sobre a relação entre a carga viral de SARS-CoV-2 e a gravidade de COVID-19: a carga viral mediana inicial de SARS-CoV-2 de [23 pacientes em Hong Kong](#) não foi significativamente diferente entre os casos leves e graves. Na Itália, as cargas virais medidas no diagnóstico não foram diferentes entre os pacientes assintomáticos e sintomáticos com COVID-19. No entanto, a carga viral inicial pode não se correlacionar com a cinética viral subsequente e a gravidade da doença, especialmente dada a importância dos fatores de hospedeiros na determinação do curso da doença. No estudo mencionado acima de pacientes com SARS em Hong Kong, embora a gravidade da doença no diagnóstico não tenha sido correlacionada com a carga viral ou com a distância do caso zero, a taxa de mortalidade correlacionou-se positivamente com maiores cargas virais subsequentes e foi maior entre aqueles que morava perto do caso zero. Entre os [76 pacientes com COVID-19 na China](#), aqueles com doença grave tendem a ter maiores cargas virais ao longo

da doença. A primeira análise publicada de séries temporais da [cinética viral SARS-CoV-2 e gravidade da doença na Europa](#) descreve três trajetórias: um curso que apresenta poucos sintomas com alta carga viral inicial e posterior carga viral em declínio; seguido por piora clínica por volta do dia 10, apesar da diminuição da carga viral; e uma carga viral consistentemente alta com falência múltipla de órgãos.

Em resumo, é provável, mas não comprovado, que a dose de exposição à SARS-CoV-2 influencie a probabilidade de uma pessoa exposta ser infectada, e há evidências de associação entre altas cargas virais adiante no curso da doença e gravidade de COVID-19. A questão que falta ser respondida e é potencialmente a mais difícil de se responder é se existe uma relação entre a dose de exposição e a cinética subsequente da carga viral e/ou gravidade da doença. Por último, [há evidências de altas cargas virais de SARS-CoV-2 nasofaríngeas](#) em pacientes com COVID-19. A presença de RNA viral [não indica necessariamente infecciosidade](#); esses dados justificam a consideração do risco que isso pode representar para os profissionais de saúde e pessoas que tiveram contato com pacientes com COVID-19, principalmente considerando a possibilidade - ainda que não comprovada - que uma dose de exposição mais alta pode aumentar a gravidade da doença.

Destaques em artigos

Epidemiologia

[Doença do coronavírus 2019 em crianças - Estados Unidos, de 12 de fevereiro a 2 de abril de 2020.](#)

(Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade, 6 de abril de 2020)

Mensagem principal: Crianças menores de 18 anos nos Estados Unidos podem não relatar os mesmos sintomas que adultos. É provável que elas sejam menos afetadas que os adultos com manifestações graves da doenças ou necessitem de hospitalização. Esse padrão é semelhante ao relatado pela experiência da China.

- Em 2 de abril, menos de 2% dos casos atualmente relatados nos Estados Unidos são menores de 18 anos e 32% destes estão em crianças de 15 anos ou mais.
- Uma grande maioria, 91% das crianças com resultado positivo, tinha contato familiar ou comunitário conhecido que havia sido diagnosticado por COVID-19.

- Menos crianças menores de 18 anos com COVID-19 relatam febre, tosse e falta de ar; no entanto, os dados para sintomas até o presente momento são incompletos.

[Transmissão Comunitária de SARS-CoV-2 em Dois Encontros Familiares - Chicago, Illinois, fevereiro a março de 2020](#)

(Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade 8 de abril de 2020)

Mensagem principal: Uma única pessoa em Chicago, Illinois, provavelmente iniciou uma cadeia de transmissão da SARS-CoV-2 e subsequente doença de COVID-19 em 16 casos confirmados e suspeitos fora de casa por exposição em encontros de família/amigos. Esses encontros ocorreram antes das recomendações de distanciamento social e de ordens para permanecer em casa por parte da maioria dos governos.

- Embora o paciente zero, que relatou viagens para fora do estado antes do início dos sintomas, sofresse apenas sintomas leves e tenha sido testado como parte de uma investigação epidemiológica, houve três mortes relatadas como resultado dessa cadeia de transmissão.
- Esse tipo de propagação de doenças sustenta as atuais diretrizes locais e estaduais que proíbem reuniões públicas e privadas e aconselham os residentes a ficar em casa para limitar a transmissão contínua.
- O estudo é limitado pela falta de epidemiologia genética para confirmar a relação de infecções, pois algumas pessoas relataram contato com mais de um caso conhecido de SARS-CoV-2.
- O distanciamento social continuará sendo um elemento-chave na abordagem da pandemia atual, e estudos adicionais avaliando os modos específicos de transmissão de pessoa para pessoa em encontros sociais irão esclarecer como as entidades/governos podem restringir ou afrouxar as restrições o mais rápido e da forma mais segura possível.

[Taxas de Hospitalização e Características dos Pacientes Hospitalizados com Doença do Coronavírus 2019 Confirmada por Laboratório - COVID-NET, 14 Estados, 1 a 30 de março de 2020](#)

(Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade, 8 de abril de 2020)

Mensagem principal: Analisando dados obtidos através do COVID-NET, um sistema de vigilância que captura dados de hospitalização por COVID-19 de locais em 14 estados dos Estados Unidos adaptados da infraestrutura de vigilância de influenza do CDC, os adultos mais velhos constituem uma proporção maior daqueles que estão sendo hospitalizados com COVID-19. Aqueles que estão sendo hospitalizados apresentam mais chances de ter uma ou mais condições médicas subjacentes tais como hipertensão, obesidade, diabetes ou doença pulmonar crônica.

- A taxa geral de hospitalização em Março foi de 4,6/100.000. A taxa de hospitalização foi menor para pacientes pediátricos e aumentou conforme a idade. Taxas por 100.000 pessoas são as seguintes: 0-4 anos: 0,3; 5-17 anos: 0,1; 18-49 anos: 2,5; 50-64 anos: 7,4; 65 anos ou mais: 13,8.
- De todos os pacientes hospitalizados por COVID-19, 0,4% tinham entre 0-17 anos; 24,7% tinham entre 18-49 anos; 31,1% entre 50-64 anos; e 43,4% tinham 65 anos ou mais.
- Quando comparada à Influenza sazonal, a COVID-19 está resultando em taxas similares de hospitalização para os abaixo de 18 anos (0,1/100.000 vs. 0,1/100.000), mas taxas muito mais altas em adultos mais velhos (por exemplo, para 85 anos ou mais, 17,2/100.000 vs. 2,2-5,4/100.000).
- Em 89% das hospitalizações para as quais há dados disponíveis (n=178), o paciente tinha ao menos uma condição subjacente. A condição subjacente mais comum foi hipertensão (49,7%), seguida de obesidade (48,3%), condições metabólicas incluindo diabetes mellitus (36,1%) e doença pulmonar crônica (34,6%), algumas das quais estão associadas a doenças graves por COVID-19.

[Diferenças Geográficas em Casos, Mortes e Incidência de COVID-19 - Estados Unidos, 12 de Fevereiro - 7 de Abril, 2020](#)

(Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade, 10 de abril de 2020)

Mensagem principal: A incidência cumulativa de COVID-19 nos Estados Unidos variou significativamente por jurisdição do momento em que a transmissão comunitária foi identificada pela primeira vez, até 7 de abril. Minnesota teve a menor incidência por 100.000 habitantes (20,6) enquanto a cidade de Nova Iorque teve a maior (915,3). Indicadores adicionais que variam amplamente de governo a governo incluem o tempo de duplicação de casos e a mudança absoluta semanal na incidência de casos. Entender as dinâmicas locais desta pandemia é crítico enquanto as comunidades avaliam os riscos e desenvolvem estratégias para mitigação.

- Nos Estados Unidos, existem diferenças geográficas no número de casos de COVID-19, número de mortes, incidência cumulativa, e na modificação da incidência. Algumas dessas variações podem ser explicadas pelas diferenças no momento de introdução de casos e de transmissão.
- A densidade populacional provavelmente tem um efeito na transmissão e na incidência cumulativa dada a maneira primária de transmissão do SARS-CoV-2 por gotículas respiratórias. Disponibilidade de testes e a exposição de populações vulneráveis, características do contexto da introdução de casos iniciais, são outros prováveis contribuintes para essas descobertas.
- Monitoramento contínuo de dados do governo é necessário para guiar esforços locais para avaliar e mitigar riscos e para guiar a alocação estratégica de recursos em assistência médica.

[Respostas de anticorpos neutralizantes ao SARS-CoV-2 em uma coorte de pacientes com COVID-19 e suas implicações](#)
(Preprint-MedRxiv, 30 de março de 2020)

Mensagem principal: Os anticorpos neutralizantes (NAbS em inglês) são os principais produtos do sistema imunológico desempenhando papel na eliminação de vírus e podem se tornar, portanto, alvos de vacinas, prevenção e profilaxia pós-exposição. Eles também são o componente "ativo" do plasma convalescente atualmente sendo estudado para o tratamento de COVID-19. Os autores descrevem seus resultados depois de analisar os NAbS em amostras de 175 pacientes recuperados de COVID-19 com sintomas leves. Neste pequeno estudo, um número considerável (30%) dos pacientes apresentou níveis baixos ou indetectáveis de NAbS, apesar de terem se recuperado de COVID-19.

- Os NAbS obtidos do plasma de cinco pacientes com COVID-19 recuperados

exibiram neutralização ou eliminação da infecção por SARS-CoV-2 PsV de células 293T/ACE2, o conhecido local de ligação do alvo de SARS-CoV-2. (PsV, ou pseudovírus, é um vírus adaptado para testes em laboratório)

- Apesar das semelhanças nas proteínas da espícula de SARS-CoV e SARS-CoV-2, a antigenicidade dos vírus é diferente e específica. Independentemente da ligação cruzada, os NAbS do SARS-CoV-2 não neutralizaram o SARS-CoV.
- Para seis pacientes, os autores obtiveram várias amostras de diferentes épocas durante o curso da doença. O estudo dessas amostras mostrou que os níveis de título de NAb eram baixos antes do 10o dia da doença. Os níveis subiram acima de "baixo" entre o 10o e 15o dia e permaneceram estáveis nesses níveis mais altos a partir de então.
- Cerca de 30% dos pacientes do grupo, apesar de terem se recuperado, apresentavam baixos níveis de NAbS específicos para SARS-CoV-2. Dez destes, ou 5,7% do grupo, apresentavam níveis indetectáveis. No entanto, a duração da doença foi semelhante, independentemente dos títulos de NAb. Uma grande limitação é a falta de dados de carga viral para se correlacionar com os níveis de NAb.
- Pacientes idosos (60 a 85 anos) e de meia idade (40 a 59 anos) recuperados apresentaram níveis mais altos de título de NAb do que pacientes mais jovens. Isso pode significar que níveis mais altos de NAb conferem melhores resultados para os idosos, no entanto, nenhuma informação está disponível sobre os títulos de NAb de pacientes idosos/meia idade gravemente enfermos ou falecidos para comparação. Este ponto não é abordado pelo artigo. Também pode indicar uma resposta imune inata mais alta, levando a doenças mais graves por meio da ativação de citocinas e vias imunológicas (isso foi plausível em estudos com primatas de SARS-CoV)

[A relação entre a gravidade de COVID-19 e doença cardiovascular e seus fatores de risco tradicionais: uma revisão sistemática e uma meta-análise](#)
(Preprint-MedRxiv, 5 de abril de 2020)

Mensagem principal: Dados de muitos países sugerem que o aumento de idade e pessoas do sexo masculino aumentam o risco de gravidade de COVID-19. Diversos fatores de risco foram associados a COVID-19 grave, mas a maior parte dessas associações não fizeram ajustes para idade e sexo.

- Estudos elegíveis incluíram uma variedade de desenhos de estudo, apenas em pacientes adultos, e foram publicados em inglês. Resultados de interesse incluíram COVID-19 grave (mortalidade por todas as causas, admissão em UTI, SDRA, ou

necessidade de ventilação mecânica). Fatores potenciais de risco incluíram doença cardiovascular preexistente (DCV), idade, sexo, tabagismo, hipertensão e diabetes.

- Foram identificados 373 estudos potencialmente elegíveis, 15 foram incluídos. A maioria era da China. Um total de 51.845 pacientes com COVID-19 foram incluídos; 9.066 tinham doença grave. A idade avançada esteve associada a COVID-19 grave, com RR>5 (risco relativo) naqueles entre 60 e 65 anos em comparação aos menores de 50 anos.
- Em análises univariadas, outros fatores significativamente associados a COVID-19 grave foram sexo masculino (14 estudos; RR combinado = 1,70; IC 95% 1,52-1,89), hipertensão (10 estudos; 2,74; 2,12 - 3,54), diabetes (11 estudos; 2,81; 2,01-3,93) e DCV (9 estudos; 3,58; 2,06-6,21). Não se descobriu o tabagismo significativamente associado a COVID-19 grave (3 estudos; 2,01; 0,83-4,86).
- Análises de meta-regressão mostraram que o risco elevado de COVID-19 grave associado a idade elevada tornava-se maior com a presença de comorbidades, mas não ao nível de significância estatística, sugestivo de confundimento por idade. Um efeito similar não significativo do sexo masculino no risco de COVID-19 grave associado à DCV foi observado.
- Havia evidências inadequadas para sugerir efeitos protetores ou prejudiciais dos inibidores do sistema renina-angiotensina. Apenas um estudo relatou seu uso: 30% dos pacientes nesse estudo apresentavam hipertensão e apenas 5% deles receberam medicamentos prescritos desta classe.

[Preditores de Mortalidade para Pacientes com Pneumonia de COVID-19 Causada por SARS-CoV-2: Um estudo de coorte prospectivo](#)
(ERJ, 1 de abril de 2020)

Mensagem principal: Poucos artigos examinaram o risco de condições subjacentes após contabilizar fatores de risco importantes. Neste artigo, os autores conduziram uma análise multivariada dos fatores de risco para resultados clínicos graves. Eles descobriram que idade ≥ 65 anos, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares concomitantes preexistentes, células $CD3+CD8+T \leq 75$ célula $\cdot \mu L^{-1}$, e troponina cardíaca $\geq 0,05$ ng $\cdot mL^{-1}$, especialmente os dois últimos fatores, foram preditores de mortalidade.

- Os autores conduziram um estudo de coorte prospectivo de 179 pacientes hospitalizados com pneumonia COVID-19 em apenas um local em Wuhan e buscaram identificar fatores de risco associados à morte.
- Análise multivariada revelou quatro fatores de risco para morte conforme tabela abaixo.

Multivariate Logistic Regression Analysis of Mortality Risk Factors for Patients with COVID-19 Pneumonia

Variables	OR (95% CI)	p value
Age ≥65 years	3.785 (1.148–17.394)	0.023
Cardiovascular or cerebrovascular diseases	2.464 (0.755–8.044)	0.007
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T cells ≤75 cell·μL ⁻¹	3.982 (1.132–14.006)	<0.001
Cardiac troponin I ≥0.05 ng·mL ⁻¹	4.077 (1.166–14.253)	<0.001

CI: confidence interval; OR: odd ratio.

Características clínicas

[Características e resultados básicos de 1591 pacientes infectados com SARS-CoV-2 admitidos em UTIs na região da Lombardia, Itália \(JAMA, 6 de abril de 2020\)](#)

Mensagem principal: Nesta série de casos de pacientes gravemente enfermos com COVID-19 confirmados em laboratório e internados em UTIs na Lombardia, Itália, a maioria era de homens mais velhos (82% do sexo masculino, idade média de 63 anos). Insuficiência respiratória esteve presente em 99% dos casos de admissão em UTI por COVID-19. Uma alta proporção (88%) necessitou ventilação mecânica e altos níveis de PEEP, e a mortalidade na UTI foi de 26%.

- Entre esses pacientes internados na UTI por COVID-19 grave, a mortalidade na UTI foi maior nos pacientes mais velhos em comparação aos pacientes mais jovens (15% para <63 ANOS vs. 36% para ≥ 63 anos). 58% dos pacientes permaneceu na UTI até o final do tempo em que a disposição foi examinada.
- Ao analisar a razão PaO₂ / FiO₂, medida de oxigenação do sangue sobre oxigênio sendo entregue, utilizada para definir a síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), todos os pacientes sob ventilação mecânica tiveram SDRA de leve a moderada com a faixa da razão PaO₂ / FiO₂ de 114-220 (160 de média). 1% dos pacientes foram tratados com ECMO.
- Ao menos uma comorbidade subjacente esteve presente em 68% das admissões em UTI, com hipertensão sendo a mais comum. Pacientes com hipertensão neste grupo eram mais velhos e necessitavam níveis mais altos de PEEP, embora tivessem requerimentos similares de FiO₂. A segunda comorbidade mais comum foi doenças cardiovasculares.

Gestão

[Uso compassivo de Remdesivir em pacientes com COVID-19 grave](#) (NEJM, 10 de abril de 2020)

Mensagem principal: Este é um dos primeiros estudos que avaliam o uso do remdesivir em COVID-19. A maioria dos pacientes que receberam remdesivir tiveram melhoras clínicas, mas não podemos dizer se foi devido ao uso do remdesivir, pois não havia grupo controle. Não sabemos o que teria acontecido caso não tivessem recebido remdesivir, e mais informação sobre a eficácia do remdesivir é necessária antes de seu uso amplo em pacientes de COVID-19.

- Estudo patrocinado pela indústria sobre o uso compassivo de remdesivir ao longo de 10 dias numa coorte de 61 pacientes hospitalizados em todo o mundo.
- Em 53 pacientes com dados suficientes, 68% apresentaram melhora no nível de suporte de oxigênio necessário. No geral, 25 pacientes (47%) receberam alta e 7 (13%) morreram.
- Diversos ensaios clínicos randomizados em andamento fornecerão mais evidências informativas sobre a segurança e eficácia do remdesivir para COVID-19.

[A eficácia do plasma convalescente em pacientes com COVID-19 grave](#) (PNAS, 6 de abril de 2020)

Mensagem principal: Em um estudo de 10 pacientes na China com COVID-19 grave, a transfusão de uma dose única de 200ml de plasma convalescente (PC) de doadores recém recuperados com títulos adequados de NAb resultaram em aumento nos títulos de NAb em receptores, na depuração da viremia em sete dias, melhora clínica incluindo saturação de oxigênio no sangue em três dias, e graus variáveis de melhora radiológica em sete dias.

- Os dez pacientes incluíram seis homens e quatro mulheres, com idade mediana de 52,5 anos (AIQ 45-59,5 anos). O tempo mediano até a admissão hospitalar foi de seis dias desde o início da doença e o tempo mediano para transfusão de PC desde o início da doença foi de 16,5 dias (variação de dez a 20).
- Todos os pacientes do estudo estavam recebendo medicação antiviral antes da transfusão de PC, e oito entre dez tinham recebido outros antimicrobianos como antibióticos intravenosos, antifúngicos intravenosos ou uma combinação. 6/10 pacientes receberam corticosteróides sistêmicos. O papel dessas intervenções

adicionais não é claro no resultado do paciente e precisa ser levado em consideração.

- Sintomas apresentados como febre, tosse e falta de ar resolvidos ou melhorados nos pacientes 1-3 dias após transfusão de PC, e a maioria dos pacientes foram capazes de minimizar suas necessidades de oxigenação. Pacientes que receberam transfusão de PC 14 dias ou menos depois da doença se instalaram melhoraram significativamente mais que aqueles que receberam a transfusão mais tarde. O momento apropriado da transfusão requer mais estudo.
- Um grupo de controle histórico estabelecido para finalidade do estudo entre pacientes gravemente enfermos e que não diferem estatisticamente nos parâmetros de interesse tiveram resultados piores em geral, incluindo três óbitos (em comparação com três altas no grupo de estudo); mas os autores reconhecem a necessidade de evidências adicionais de ensaios clínicos randomizados.

[Hospitais de abrigo Fangcang: um novo conceito para responder a emergências de saúde pública. Chen et. al., The Lancet. 2 de abril de 2020](#)
(Lancet, 2 de abril de 2020)

Mensagem principal: Os novos hospitais-abrigos Fangcang da China aumentaram rápida e economicamente a capacidade de cuidado a pacientes com COVID-19 de leve a moderadamente doentes em ambiente socialmente e culturalmente aceitável, reduzindo a transmissão contínua da comunidade, substituindo a quarentena/isolamento domiciliar.

- Esses hospitais temporários de grande escala transformaram locais públicos existentes, tais como arenas esportivas e centros de convenções, em unidades de saúde, fazendo triagem, isolamento e atendimento a pacientes com COVID-19 de gravidade leve a moderada.
- Três características principais (construção rápida, escala maciça e baixo custo) e cinco funções principais (isolamento, triagem, atendimento médico básico, monitoramento frequente com encaminhamento rápido, vivência essencial e engajamento social)
- Eles diferem dos hospitais de campanha, pois isolam pacientes com alta probabilidade de transmitir doenças - sintomáticos, mas móveis/ativos; eles fazem triagem por gravidade da doença, permitindo coorte e prestação de cuidados adequados, e foram considerados padrão nacional de tratamento para isolamento de casos moderados de COVID em vez de instalações que mais tarde seriam incorporadas à infraestrutura de assistência médica existente.

- Para serem implementados, requerem grandes equipamentos capazes de abrigar e atender às necessidades de alimentação, saneamento, isolamento e socialização de milhares de pessoas. Além disso, exigem aceitação cultural do isolamento e da quarentena em abrigos para indivíduos provavelmente suficiente bem para estarem em casa.

Perguntas frequentes

O quanto tocamos nossos rostos e o que isso significa para o COVID-19?

Normalmente, tocamos nossos rostos mais do que poderíamos pensar. Em um [pequeno estudo](#) examinando este comportamento, 26 estudantes médicos foram filmados ao longo de quatro horas para ver como tocavam seus rostos. Os estudantes tocaram suas faces 23 vezes por hora em média. Quase metade das vezes (44%) isso envolveu tocar as membranas mucosas (boca, nariz, olhos). [Outro estudo](#) examinou a contaminação das mãos com Influenza. Esse estudo descobriu que os vírus da Influenza A podem sobreviver facilmente na superfície da pele das mãos imediatamente após contaminação, mas caem substancialmente em após apenas 30 minutos. Dada a nossa alta frequência de toques na boca e nariz e a viabilidade do vírus estar nas mãos e dedos, realizar a higiene das mãos é um método preventivo essencial e barato para interromper o ciclo da colonização e transmissão de doenças infecciosas como o COVID-19.

Existem recomendações sobre protocolos sanitários para levar pacotes, mantimentos e correspondência para nossa casa? Existe um protocolo diferente para itens diferentes?

Embora trazer pacotes, compras e correspondências para sua casa não seja de risco zero, o risco de infecção é muito baixo. Você deve lavar as mãos depois de trazer qualquer um desses itens para dentro de casa. Pacotes não são tocados por funcionários de armazém por pelo menos 24 horas até o momento em que chegam a sua casa, o que diminui em muito a probabilidade de vírus infeccioso na embalagem. A probabilidade de a pessoa que entregar sua embalagem estar contaminada é também muito baixa. Se você estiver preocupado e quiser ter um cuidado extra com pacotes ou correspondência, deixe-os intocados por três dias antes de abrir. Para compras, o mais importante é como você faz suas compras. Antes de pegar

um carrinho ou cesta, você deve higienizar as alças. Tente tocar o mínimo possível de coisas enquanto estiver na loja. Quando chegar em casa, lave as mãos com água e sabão. A realidade é que a maioria das pessoas infectadas não será infectada manipulando suas correspondências ou mantimentos. A maioria das infecções acontece quando as pessoas se aproximam demais de outras pessoas que podem estar infectadas. Consulte [este artigo](#) para obter dicas práticas sobre como manusear pacotes, correspondência e mantimentos.