

COVID-19: A CONSTRUÇÃO DO CONHECIMENTO POR MÚLTIPLOS OLHARES DURANTE A PANDEMIA

SÉRGIO DE ANDRADE NISHIOKA

2021

ORGANIZADORES

Maria Fabiana Damásio Passos
Alysson Feliciano Lemos
Claudio Maierovitch Pessanha Henriques
Francisco Eduardo de Campos



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Brasília

COVID-19: A CONSTRUÇÃO DO CONHECIMENTO POR MÚLTIPLOS OLHARES DURANTE A PANDEMIA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Brasília

EQUIPE TÉCNICA

Autor Sérgio de Andrade Nishioka

Organizadores Maria Fabiana Damásio Passos
Alysson Feliciano Lemos
Claudio Maierovitch Pessanha Henriques
Francisco Eduardo de Campos

Assistentes Editoriais Ana Cecília Paranaguá Fraga
Claudia Carpo Fernandes Bittencourt
Phillipe de Freitas Campos
Juliana Araujo Gomes de Sousa
Larissa Borges Tomazelo
Onivaldo Rosa Junior
Tainá Batista de Assis

Projeto gráfico, capa e diagramação Emille Catarine Rodrigues Cançado

Dados Internacionais de Catalogação da Publicação (CIP)

N724c

Nishioka, Sérgio de Andrade.

COVID-19: a construção do conhecimento por múltiplos olhares durante a pandemia / Sérgio de Andrade Nishioka ; organizado por Maria Fabiana Damásio Passos ... [et al.]. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2021.

Inclui bibliografia.

379 p.

ISBN: 978-65-88309-11-7

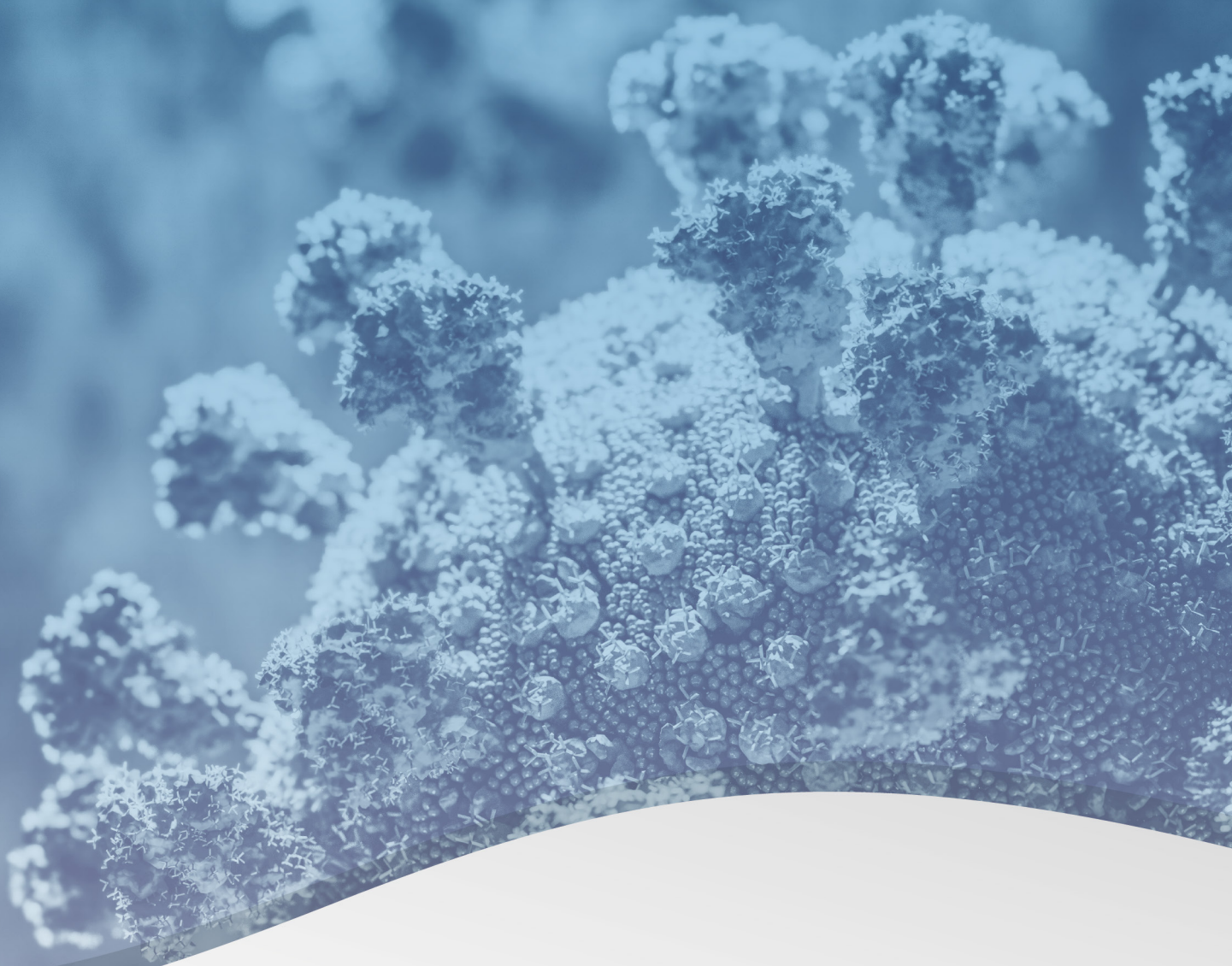
1. COVID-19 (Disease) - aspectos imunológicos. 2. Coronavírus (Infecção). 3. Infectologia. 4. Pandemia. 5. UNA-SUS. I. Título. II. Passos, Maria Fabiana Damásio (Org.).

CDU 578

Bibliotecário: Phillipe de Freitas Campos | CRB1 3282

Copyright @ SE/UNA-SUS e Fiocruz Brasília, 2021. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou para qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais dos textos e imagens desta obra é da SE/UNA-SUS e Fiocruz Brasília.

SUMÁRIO



PREFÁCIO 15

APRESENTAÇÃO 17

01. COVID-19 em crianças: experiência chinesa de um hospital em Wuhan **20**
02. Médicos e cientistas britânicos favoráveis ao lockdown como resposta ao COVID-19 no Reino Unido **22**
03. Diretor-geral do CDC chinês faz balanço da pandemia de COVID-19 na China e no mundo **23**
04. Sete coronavírus causam doenças em humanos **25**
05. Tratamento com anticoagulante diminui a mortalidade nas formas graves de COVID-19 com coagulopatia? **27**
06. Princípio da precaução: uso de máscaras pelo público para proteção contra o coronavírus **29**
07. A utilidade da tomografia computadorizada de tórax no diagnóstico de COVID-19 **31**
08. Resposta à COVID-19 não deve deixar de lado as unidades prisionais **33**
09. Gatos, outros animais domésticos e o novo coronavírus **35**
10. Como está o desenvolvimento de vacinas contra a Covid-19? **37**
11. Controle da epidemia de diarreia epidêmica suína nos EUA em 2013: lição para a COVID-19 **39**
12. Posição prona usada precocemente melhora a saturação de oxigênio em pacientes com COVID-19 acordados, não intubados **41**
13. Como sair do confinamento? Pesquisa ajudará os ingleses a encontrar uma resposta **43**
14. Pobreza, HIV e tuberculose: a COVID-19 chega na África do Sul **45**
15. Casas de repouso têm grande importância na transmissão de COVID-19 nos Estados Unidos **47**
16. Cloroquina, hidroxicloroquina e prolongamento do intervalo QT: avaliação do risco em ensaios clínicos **49**
17. Pacientes com COVID-19 que tomarem cloroquina ou hidroxicloroquina terão risco de desenvolver retinopatia? **51**
18. História de perda aguda do olfato é útil para o diagnóstico clínico de COVID-19 no pronto-socorro **53**
19. Testes rápidos para detecção de antígeno buscam espaço para o diagnóstico da COVID-19 **55**
20. A importância da carga viral e da dose infecciosa do novo coronavírus na transmissão da COVID-19 **57**
21. Experiência de uma unidade de terapia intensiva pediátrica norte-americana no cuidado de adultos durante a pandemia de COVID-19 **59**

22. Estratificação de risco para a volta ao trabalho durante a pandemia de COVID-19 **61**
23. Estudo observacional chinês mostra associação de morte com hipertensão arterial em pacientes com COVID-19, mas não com o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona **63**
24. Obesidade como fator de risco para formas graves de COVID-19, e o papel da indústria de alimentos **65**
25. COVID-19: oportunidades e desafios para a saúde prisional **67**
26. Tudo o que você sempre quis saber sobre os números R e K e teve vergonha de perguntar **69**
27. Conjuntivite como única manifestação clínica de COVID-19 **71**
28. História natural da infecção assintomática pelo novo coronavírus **73**
29. Os carecas têm risco mais alto de formas graves de COVID-19? **75**
30. Uma marreta para se matar uma pulga: como a Nova Zelândia eliminou o novo coronavírus **77**
31. Ar condicionado e COVID-19 **79**
32. O novo coronavírus pode causar miocardite sem manifestações respiratórias **81**
33. Testes agrupados para o novo coronavírus podem ser utilizados nos EUA **83**
34. Impacto da pandemia de COVID-19 na expectativa de vida: como deverá ser na França **85**
35. Frigoríficos e transmissão de COVID-19 **88**
36. “Uma gripezinha”: o viés de ancoragem e o comportamento das pessoas em resposta à pandemia de COVID-19 **90**
37. Reações cruzadas entre testes sorológicos rápidos para diagnósticos de dengue e de infecção pelo SARS-CoV-2 **93**
38. Qual o valor da triagem de febre com termômetros infravermelhos e câmeras térmicas para se detectar casos de COVID-19? **95**
39. Corticoides, COVID-19 e o princípio de Cachinhos Dourados **97**
40. Uma vez que haja uma vacina contra a COVID-19 registrada, quem será vacinado primeiro? **99**
41. Confinamento pela pandemia de COVID-19 e diminuição acentuada da taxa de partos prematuros **102**
42. Na volta às aulas as crianças devem usar máscaras e os pais podem ajudá-las **104**
43. Aleitamento materno por mães infectadas pelo novo coronavírus é seguro **106**
44. Na reabertura das escolas surtos de COVID-19 serão inevitáveis, segundo professor canadense **108**
45. Imunidade celular e proteção contra a COVID-19 **110**

46. A vacina Sabin protege contra a COVID-19? **112**
47. Uso de protetores faciais na comunidade e prevenção da COVID-19 **114**
48. Rastreamento de contatos e prevenção de surtos de COVID-19 no sistema prisional irlandês **116**
49. O que se sabe até agora sobre a Sputnik V, a vacina russa contra a COVID-19 **119**
50. Uso de máscaras e redução do inóculo do novo coronavírus **122**
51. A Suécia fez bem ou mal de não ter adotado o confinamento durante a pandemia de COVID-19? **124**
52. O SARS-CoV-2 ataca fazendas de criação de visons na Europa e nos Estados Unidos: e nós com isso? **126**
53. O novo coronavírus pode estar determinando novos caminhos para a saúde mental **128**
54. Plasma de convalescentes no tratamento da COVID-19: otimismo ma non troppo **131**
55. Já podemos nos abraçar apesar da pandemia? **134**
56. Qual a eficácia mínima de uma vacina contra a COVID-19? **136**
57. Qual o risco profissional de um anestesiologista adquirir COVID-19? **138**
58. Usar uma máscara salva quantas vidas? É fácil calcular **141**
59. O risco da reabertura das universidades nos Estados Unidos durante a pandemia de COVID-19 **143**
60. Lições de vacinas contra coronavírus de uso veterinário para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 **145**
61. Morrer com ou morrer de COVID-19? Como os óbitos são contados nas estatísticas de saúde **148**
62. A ventilação dos prédios escolares e a volta às aulas na Espanha **150**
63. Como se pode afirmar que o novo coronavírus não foi fabricado em um laboratório **152**
64. Qual a importância prática das mutações do novo coronavírus? **154**
65. Acidentes domésticos em crianças na Itália durante o confinamento pela COVID-19 **156**
66. A vacina BCG talvez proteja contra a COVID-19. Como isso é possível? **158**
67. Está-se morrendo de COVID-19 neste ano o que se morria nos outros anos de gripe. É verdade? **160**
68. O risco de transmissão do novo coronavírus por fômites na vida real é baixo **162**
69. Seleção de um anticorpo de domínio único e seu potencial para o tratamento e prevenção da COVID-19 **164**
70. As medidas adotadas para a prevenção da COVID-19 também protegem contra a gripe e o resfriado. Ou não? **166**

71. Riscos sanitários de um grande evento religioso no Senegal durante a pandemia de COVID-19 **168**
72. COVID prolongada: o que está por trás do nome de uma doença **171**
73. A desconfortável incerteza dos médicos nos tempos de COVID-19 **173**
74. Considerações éticas sobre ensaios clínicos com vacinas em voluntários são deliberadamente infectados com o novo coronavírus **175**
75. Como se livrar do novo coronavírus que fica no ar em ambientes fechados **178**
76. Em tempos de pandemia, nem tudo o que parece ser é COVID-19 **181**
77. Como você pode ajudar seu filho a se preparar para um teste para diagnóstico de COVID-19 **183**
78. Descoberta uma nova porta de entrada do novo coronavírus nas células. Qual a importância disso? **185**
79. Vigilância de efluentes pode ser útil para identificação rápida do SARS-CoV-2 em escolas **187**
80. Produtos sanitizantes falsificados têm sido um problema na África do Sul durante a pandemia **189**
81. Tratamento da COVID-19 com fármacos reciclados **191**
82. O uso de máscara diminui os níveis de oxigênio e aumenta os de gás carbônico no sangue? **194**
83. A perda de olfato na COVID-19 já tem explicação – pelos menos em parte **196**
84. O médico inglês e o “teste da mãe”. Ou, como convencer as pessoas a tomar a vacina contra a COVID-19 quando ela estiver disponível **199**
85. Anticorpos contra o novo coronavírus no leite materno sugerem que aleitamento é seguro e podem ter potencial terapêutico **201**
86. Contar o número de casos de COVID-19 não é para principiantes. Que o diga o Reino Unido! **203**
87. Alteração nas unhas descrita em pacientes com COVID-19: sinal da lúnula vermelha **205**
88. A boa experiência inglesa do tratamento da insuficiência respiratória na COVID-19 por técnicas não invasivas **207**
89. A COVID-19 pode acometer o pericárdio mesmo em jovens que têm a forma assintomática da doença. Isso não é raro e pode ter consequências sérias **209**
90. Norte-americanos já sabem quem receberá as primeiras doses de vacinas contra a COVID-19 aprovadas para uso emergencial **211**
91. O rastreamento de contatos é importante para o controle da pandemia de COVID-19. Este aplicativo ajuda você se lembrar de todos eles **213**
92. Anticorpos de galinha por via nasal podem proteger contra o novo coronavírus **216**

93. Um aplicativo de telefone para monitoramento da tosse pode ser útil para detectar a próxima pandemia **218**
94. Mutações do novo coronavírus observadas em fazendas de criação de visons na Dinamarca não são consideradas perigosas **220**
95. O fechamento de fronteiras tem sido uma medida efetiva para impedir a propagação da pandemia de COVID-19? **223**
96. Soro hiperimune equino para tratamento de casos moderados e graves de COVID-19 aprovado na Argentina **225**
97. Proteína N, um possível novo alvo para vacinas contra a COVID-19 **228**
98. Adaptação à pandemia de COVID-19: monitoramento de pressão intraocular em um estacionamento **230**
99. Quanto tempo o novo coronavírus permanece viável em um cadáver? **232**
100. Disponibilidade de vacinas contra a COVID-19 no Canadá **234**
101. Vigilância genômica, identificação de variantes do novo coronavírus, e enfrentamento da pandemia de COVID-19 **236**
102. Gorilas em zoológico norte-americano são infectados pelo novo coronavírus. E os outros animais selvagens? **239**
103. COVID-19 e diminuição da expectativa de vida: “se morrer é ruim, perder a vida é bem pior” **241**
104. O surpreendente caso de remissão de linfoma de Hodgkin após infecção pelo novo coronavírus e a imunoterapia **243**
105. Pós-graduandos questionam política da Indonésia de não priorizar a vacinação contra a COVID-19 em idosos **245**
106. Lesões oculares em crianças por antissépticos à base de álcool a partir de dispensadores durante a pandemia de COVID-19 **247**
107. Ensaio clínico randomizado catalão mostra que terapia pós-exposição com hidroxicloroquina não previne COVID-19 nem infecção pelo novo coronavírus **249**
108. Vacina da AstraZeneca protege contra hospitalizações pela COVID-19 na Escócia, inclusive em idosos **251**
109. COVID-19 causa perda de audição? Coincidência, ou foi ela mesmo? **253**
110. Até a língua de sinais sofre influência da COVID! **255**
111. Uso de máscaras em alguns estados norte-americanos não é obrigatório, mas é recomendado: mensagens contraditórias podem ter um custo **257**
112. Franceses defendem que máscaras cirúrgicas lavadas ainda protegem contra o novo coronavírus **259**
113. Se você teve COVID-19, quanto tempo deve esperar para poder se submeter a uma cirurgia eletiva? **261**

114. Indonésia desenvolve “bafômetro” para diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus **263**
115. Percepção de risco e o papel da comunicação científica: o caso das trombozes e das vacinas contra a COVID-19 **265**
116. Ter tido febre depois de vacinado contra a COVID-19 é sinal de que você esteja protegido? **267**
117. O que sabemos sobre a variante indiana do novo coronavírus? **269**
118. O que a única vacina europeia de vírus inativados contra a COVID-19 tem a oferecer? **271**
119. A procalcitonina pode ser útil para o diagnóstico de infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva **274**
120. Variante britânica do novo coronavírus é associada a miocardite aguda em cães e gatos **276**
121. Tentando ver mais longe: uma vacina universal contra coronavírus **278**
122. Rastreamento de contatos e COVID-19: o papel dos aplicativos digitais **280**
123. O diagnóstico de COVID-19 pelo olfato: a hora e a vez dos caninos **282**
124. Mucormicose e COVID-19 na Índia **284**
125. Uso sequencial de diferentes vacinas contra COVID-19: primeiros resultados de estudos clínicos **286**
126. Reaproveitamento de fármacos que já estão no mercado para o tratamento da COVID-19. Tem funcionado? **288**
127. O novo coronavírus pode driblar os anticorpos neutralizantes e se propagar por sincícios **290**
128. Vacinas contra COVID-19 funcionam em pessoas que vivem com HIV? **292**
129. Confinamento durante a pandemia de COVID-19 na China e miopia em crianças de 6 a 8 anos **294**
130. O controle da pandemia de COVID-19 no Uruguai: sucesso inicial, tropeço no caminho, vacinação efetiva **296**
131. Anticorpos contra o novo coronavírus extraídos de colostro bovino administrados por spray nasal na prevenção da COVID-19 **298**
132. O quanto notícias falsas sobre COVID-19 modificam o comportamento das pessoas: o que nos ensina um estudo irlandês **300**
133. Russos começaram a vacinar animais de companhia contra a COVID-19: precisamos realmente dessas vacinas? **302**
134. Variantes do novo coronavírus estão se desenvolvendo em animais? **304**
135. O que tem a ver a Coca-Cola com os testes rápidos para diagnóstico de antígeno na COVID-19? **306**
136. O porquê do atraso na promoção do uso de máscaras nos países ocidentais durante a pandemia de COVID-19 **308**

137. O que sabemos até agora sobre a variante Lambda do novo coronavírus, originária do Peru **310**
138. O número de casos e mortes por gripe e bronquiolite diminuiu muito durante a pandemia de COVID-19: isso vai ter um preço? **312**
139. É segura a vacinação contra a COVID-19 durante a gestação? **314**
140. Anticorpos monoclonais podem induzir o surgimento de variantes do SARS-CoV-2 em pacientes imunodeprimidos **316**
141. Nos Estados Unidos as pessoas tinham sido liberadas do uso de máscaras, mas a orientação mudou **318**
142. O uso de máscaras continuará frequente depois de terminada a pandemia? **320**
143. Reabertura das escolas nos Estados Unidos durante a pandemia de COVID-19: o importante e o nem tanto assim **322**
144. OMS vai avaliar opções terapêuticas para formas graves de COVID-19 **325**
145. Que fazer para uma orquestra funcionar de forma segura em tempos de COVID-19? **327**
146. Miocardite, um (raro) evento adverso pós-imunização de vacinas contra a COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro **329**
147. Contra a COVID, qual santo ajuda mais? **331**
148. Uma nova linhagem do novo coronavírus foi identificada na África do Sul: a importância da vigilância genômica **332**
149. Taiwan aprova o uso de vacina contra a COVID-19 com base em resultado de ensaio clínico de fase II **334**
150. Vacinas contra a COVID-19 de plataforma de DNA estão chegando: a primeira delas já foi aprovada na Índia **336**
151. Seria possível (e valeria a pena) “microchipar” pessoas durante a vacinação contra a COVID-19? **338**
152. Paralisia facial periférica (paralisia de Bell), COVID-19, e vacinas contra a COVID-19 **340**
153. Doses fracionadas de vacinas serão a solução para se imunizar o mundo contra a COVID-19? **342**
154. Redirecionamento de fármacos para tratamento da COVID-19: mais difícil do que se possa pensar **344**
155. Ensaio clínico em Bangladesh com mais de 340 mil participantes demonstra que o uso de máscaras cirúrgicas protege contra a COVID-19 **346**
156. As misteriosas vacinas cubanas contra a COVID-19. O que sabemos sobre elas até agora? **348**
157. Vacinados se deram melhor em surto de COVID-19 pela variante Delta em prisão texana **350**

158. Vacina candidata contra a COVID-19 para uso veterinário ganha espaço em zoológicos e santuários animais nos Estados Unidos **352**
159. Novo coronavírus não encontrado em superfícies de mercearias no Canadá durante onda de COVID-19 **354**
160. São comuns reações cutâneas às vacinas contra COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro? **356**
161. Os riscos de adquirir COVID-19 e morrer por isso foram mais altos nos presos do que na população geral dos Estados Unidos no primeiro ano da pandemia **358**
162. Uso de máscaras para proteção contra a COVID-19: balanço após quase dois anos de pandemia **360**
163. Ivermectina e COVID-19 na perspectiva de um centro de informações toxicológicas norte-americano **362**
164. Qual o risco de você se infectar pelo novo coronavírus se tiver contato com alguém não vacinado? **364**

ÍNDICE REMISSIVO 367

SOBRE O AUTOR 378

PREFÁCIO

Em janeiro de 2020, circulavam rumores na imprensa leiga sobre a circulação de um novo vírus na China, naquilo que seria, visto de quase dois anos depois, a pior catástrofe sanitária enfrentada pela humanidade. Do ponto de vista da Secretaria Executiva da UNA-SUS nos compete manter uma vigilância, até mesmo para alertar às autoridades sanitárias, em especial ao Ministério da Saúde, que capacitações das equipes de saúde podem ser necessárias e que estas podem ter um lapso de preparação dilatado. Sua gestação pode tomar tempo maior que o desejado, até mesmo porque devem ser preparadas na dobradiça entre o serviço e as instituições acadêmicas, que possuem peculiaridades nem sempre controláveis. Não se trata de um fast-delivery, onde se ordena e se tem o produto imediatamente. Isso é muito especial quando se trata de um vírus onde muitas incertezas seguem presentes mesmo passados dois anos.

Carregávamos em nossa bagagem o trauma dos flavivírus para a sociedade brasileira e, para nós, da dengue, que havia sido a proto-capacitação massiva da UNA-SUS. Em seguida, fomos induzidos a respostas à Chikungunya e logo depois à Zika, que cobrou altíssimo preço à sociedade brasileira, que seguirá a ser pago nas décadas a porvir. A Zika proporcionou à UNA-SUS uma chance de preparar um curso que foi o blockbuster, apresentado até em Genebra pelo Ministério da Saúde. Um curso à distância de manejo clínico da enfermidade que, adrede disponibilizado, foi acessado por quase todos os municípios brasileiros, em escala logarítmica. Havia muita hesitação naquele primeiro momento, característico desses momentos em todos os centros de contingência no mundo. Seria alarmista uma mobilização? Investiríamos numa ameaça que poderia não se concretizar? Muitas e desgastantes reuniões foram realizadas e muito fosfato queimado nos neurônios de um grupo constituído *ad-hoc* para assessorar a SE/UNA-SUS. Agradecimentos devem ser feitos a Agenor Álvares, Cláudio Maierovich e Eduardo Hage, cuja experiência em vigilância foi essencial.

Uma das linhas recordadas foi a disponibilização da leitura e atualização do que vinha sendo publicado nos principais periódicos globais e que atingia níveis inimagináveis: nunca os *pre-prints* foram tão importantes em toda história da ciência. O que era escrito em um determinado local do mundo, circulava em velocidade meteórica, antes mesmo da submissão aos mecanismos tradicionais de revisão para evidências sólidas. Nunca se viu tantos profissionais carregando quilogramas de alegados artigos que comprovavam uma determinada evidência que, a um simples pedido de certificação, desabavam feitos castelos de areia. Nunca se havia visto tantas retratações de periódicos científicos, os mais abalizados no mundo, tamanha era a necessidade de que se salvassem vidas. Nunca se viu tanta irresponsabilidade no uso do que se alegava ser ciência, por muitos. A população brasileira nunca havia sido bombardeada com a palavra evidência científica como foi.

E isso ocorre, paradoxalmente, nos momentos que avanços científicos impensáveis ocorrem. A nenhum sanitarista ocorreria a ideia de que uma vacina seria testada em fases 1, 2 e 3 (que se incorporaram às conversas de botequim) em tão pouco tempo. O público leigo jamais saberia

a diferença entre tratamento precoce e tratamento preventivo como sabe hoje. É Leavel e Clark, clássico dos níveis de prevenção, literatura esotérica dos sanitaristas, levado à mesa dominical dos almoços familiares.

O livro que se segue resume o que o profissional de grande respeito Sérgio Nishioka foi “comissionado” pelo Núcleo de Vigilância em Saúde da Fiocruz Brasília. Distinguir o certo do duvidoso em meio ao mar de literatura dita e referida por todos, para constituir um primeiro patamar de distinção, foi essencial, o que é comprovado com os mais de 420 mil acessos à coluna até novembro de 2021.

É assim, com grande alegria, que a Secretaria Executiva da UNA-SUS e o Núcleo de Vigilância em Saúde da Fiocruz Brasília apresentam este trabalho, revisado *ex-post*.

Francisco Campos

Professor titular aposentado da FM e especialista em C&T da Fiocruz

Alysson Feliciano Lemos

Coordenador de monitoramento e avaliação da SE/UNA-SUS

APRESENTAÇÃO

É tarefa difícil escrever sobre a COVID-19 durante a epidemia. Não apenas pela ausência daquele, em tese, desejável distanciamento que permite observar com suposta isenção; também porque somos todos atores absolutamente envolvidos pelo luto, pelo medo, pelas incertezas. A riqueza de informações, verdadeiras ou não, contrasta com a pauperização do debate, substituído por uma enxurrada de versões.

À catástrofe objetiva irreparável das mortes e do sofrimento físico, somam-se o sofrimento psíquico consequente a ela e ao solapamento de fundamentos civilizatórios de nosso país. Mesmo com centenas de milhares de óbitos e milhões de casos notificados no Brasil, não há um plano nacional para reduzir a transmissão do vírus ou para apoiar as pessoas e segmentos econômicos mais ameaçados. A negligência realça o enfraquecimento de nossa democracia e a vaporização dos resíduos das políticas sociais que existiam, inclusive o Sistema Único de Saúde, cujo financiamento é míngua. Nessa mesma desarmonia, a ciência é massacrada tanto em sua sustentação como nos discursos de autoridades e lideranças.

Realçar a importância do conhecimento e de sua divulgação neste cenário não é uma possibilidade, antes uma obrigação das instituições e pessoas com vínculo e compromisso com a saúde coletiva. Ouso dizer que no repertório tecnológico da saúde, depois da vacinação, é a comunicação a atividade que mais pode produzir resultados favoráveis frente aos agravos e doenças mais relevantes.

Este livro vai além de seu propósito inicial de uma coletânea sobre notícias, pesquisas e curiosidades publicadas desde o início da pandemia para subsidiar profissionais de saúde e outros interessados. Com sua experiência em diversos pontos de prática e observação – como clínico, pesquisador, professor, regulador, consultor, entre outros –, Sergio Nishioka escolheu cuidadosamente o tema e as fontes de cada texto, contemplando informações importantes para orientar condutas e também para compreender diferentes aspectos da doença e de sua dinâmica na sociedade.

Os assuntos abordados, embora todos relacionados à COVID-19, pertencem a várias constelações disciplinares diferentes, tornando evidente a complexidade da crise e a importância do envolvimento coordenado de múltiplos sujeitos para lhe fazer frente.

O rigor do autor contrasta fortemente com a enxurrada de notícias falsas, análises, ações e, principalmente omissões, cujas justificativas escapam a qualquer critério técnico. Infelizmente, em alguns países – e de forma muito marcante no Brasil –, a resposta à pandemia e as políticas adotadas nacionalmente não seguiram as recomendações dos profissionais de saúde pública e da imensa maioria dos especialistas da área. Analisando-se com certa objetividade, as ações foram isoladas e não integraram qualquer espécie de estratégia. Foram destaques positivos as iniciativas de alguns governos municipais e estaduais, ainda que não estivessem coordenadas de forma que se pudesse esperar a potencialização de resultados, mas no máximo confluência de propostas e alguma simultaneidade.

No momento em que se questiona a importância das vacinas, as medidas não farmacológicas de proteção e a ciência, é importante garantirmos publicações que apresentem evidências que subsidiem o enfrentamento à pandemia com qualidade e compromisso com a sociedade. A resposta à epidemia precisa superar quaisquer processos que criem divisões em função de posicionamentos ou informações que sejam opiniões sem fundamentação científica, a fim de evitar comportamentos que frequentemente resultam em maior exposição e disseminação da doença.

Contemporâneos dos acontecimentos, os artigos nos permitem enxergar a própria construção do conhecimento, as incertezas iniciais e as novas gerações de dúvidas e orientações que foram surgindo. Percorrê-los e observar os comentários acrescentados posteriormente pelo autor que trazem atualidade para o momento da publicação é também uma leitura sobre a rápida evolução dos estudos e a impressionante atividade de pesquisadores que têm se dedicado à pandemia desde o seu início. Para quem tem interesse em assuntos técnicos específicos, o material também é muito rico e pode ser utilizado, com garantia de fonte, como guia para muitas das perguntas que se sucedem ininterruptamente. Certamente, são escritos que trarão boas informações para os leitores e facilitarão o trabalho daqueles que são responsáveis por ensinar e comunicar sobre a COVID-19.

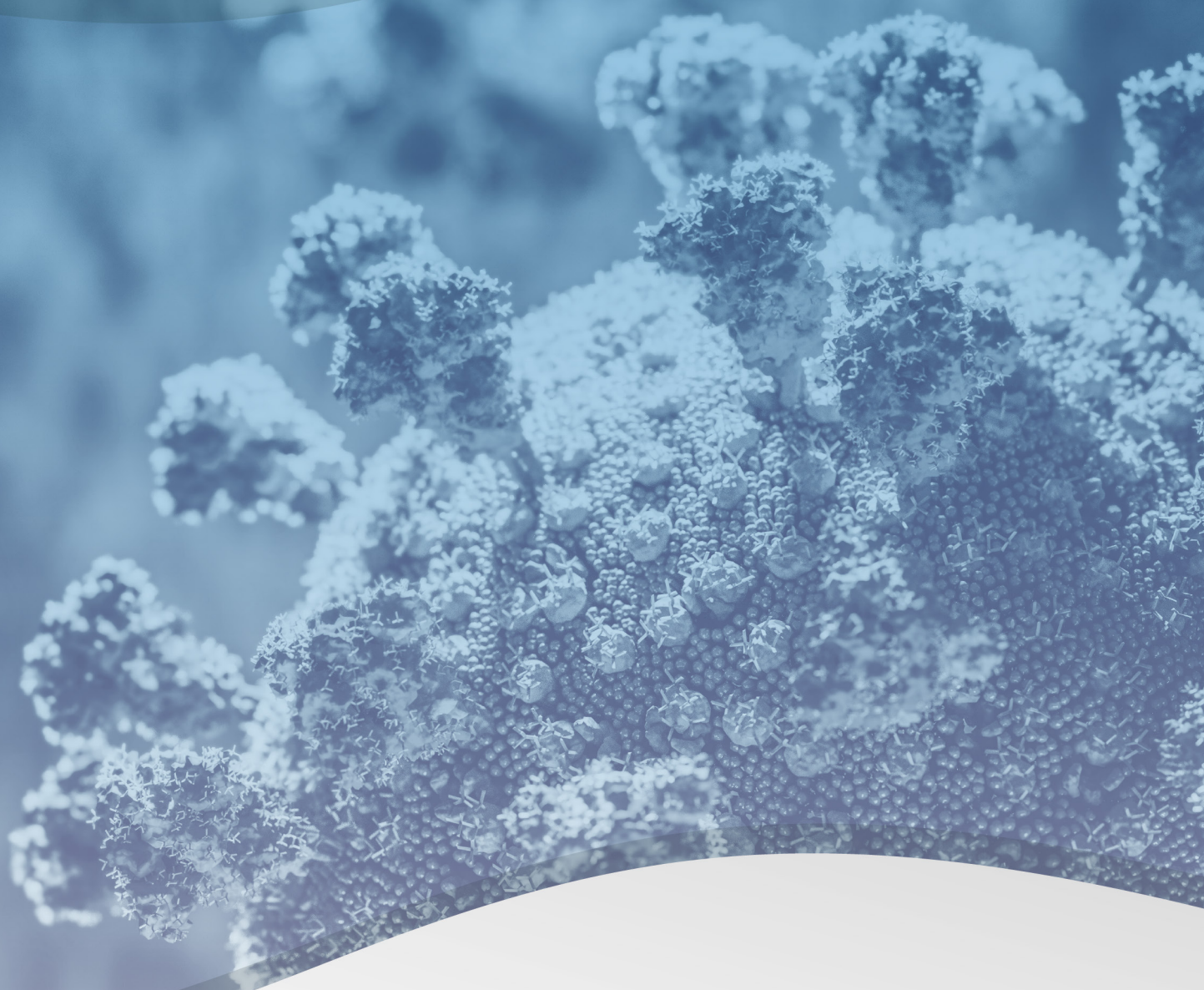
Claudio Maierovitch Pessanha Henriques

Sanitarista da Fiocruz Brasília

Maria Fabiana Damásio Passos

Secretária da UNA-SUS e diretora da Fiocruz Brasília

ARTIGOS



01. COVID-19 EM CRIANÇAS: EXPERIÊNCIA CHINESA DE UM HOSPITAL EM WUHAN

Enviado em 24/03/2020

O número de casos de COVID-19 em crianças no mundo permanece pequeno em comparação com o observado em adultos e idosos. O relato da experiência com crianças infectadas com o vírus SARS-CoV-2 tratadas no Wuhan Children's Hospital, em Wuhan, na China, é valioso por fornecer dados para uma faixa etária sobre a qual ainda existe muito pouca informação na literatura médica.

Em um artigo publicado eletronicamente no *New England Journal of Medicine*, Lu *et al* descrevem casos sintomáticos e assintomáticos observados até 8 de março de 2020 de 171 crianças e adolescentes, cujas idades variaram de 1 dia (sic) a 15 anos (mediana de 6,7 anos) [1]. Todos eles tiveram *swabs* nasofaríngeo ou de garganta positivos para RNA do SARS-CoV-2. Deles, 60,8% eram do sexo masculino, todas as faixas de idade entre <1 ano e 15 anos estavam representadas, 90,1% se infectaram por familiares, e 64,9% tiveram pneumonia, 19,3% infecção do trato respiratório superior, e 15,8% infecção assintomática. Febre em qualquer momento durante a evolução esteve presente em apenas 41,5% dos pacientes, e tosse (48,5%) e eritema de faringe (46,2%) também foram observados. Taquipneia à admissão foi descrita em 28,7% dos casos, e saturação de oxigênio <92% ocorreu em apenas 4 pacientes durante o período de hospitalização. Linfopenia, observada em 6 pacientes, foi a única alteração hematológica relatada. As alterações tomográficas mais comuns nos pulmões foram as chamadas opacidades em vidro fosco (32,7%). Doze pacientes tiveram alterações tomográficas compatíveis com pneumonia sem sintomas de infecção. Apenas 3 desses 171 pacientes necessitaram de terapia intensiva e ventilação mecânica, todos eles portadores de comorbidades (hidronefrose, leucemia e intussuscepção). Ocorreu apenas 1 óbito até 8 de março, quando 21 outros pacientes permaneciam estáveis na enfermaria e 149 já haviam recebido alta hospitalar.

Os autores chamam a atenção para o fato de estarem descrevendo o espectro da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 em crianças, que apresentaram curso clínico muito mais leve em comparação aos adultos. Alertam também para o fato de infecções assintomáticas não terem sido incomuns, o que implica na possibilidade dessas crianças terem papel importante na disseminação da COVID-19. Além de terem sido observadas infecções assintomáticas chama também a atenção que sintomas como febre e tosse foram relatados em menos de 50% das crianças e adolescentes (casos assintomáticos incluídos), e que ocorreram alterações tomográficas pulmonares em pacientes sem sintomas.

Esta série de casos é muito importante na fase atual de conhecimento sobre a COVID-19 em crianças. Será interessante reunir a experiência de casos brasileiros nessa faixa etária que, infelizmente, espera-se que ocorram nos próximos meses, e comparar com os achados clínicos desse estudo chinês, assim como casuísticas de outros países, quando divulgadas.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um ano após a publicação deste pequeno artigo na seção de Correspondências do *New England Journal of Medicine* sabe-se mais sobre a COVID-19 em crianças, mas boa parte do que se observou em Wuhan quanto à maior benignidade dos casos em relação aos adultos e à alta porcentagem de infecções assintomáticas foi confirmado no resto do mundo.

REFERÊNCIA

[1] Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *New Engl. j. med. (Online)*. 2020 abr. 23;382. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2005073>. DOI: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]

02. MÉDICOS E CIENTISTAS BRITÂNICOS FAVORÁVEIS AO LOCKDOWN COMO RESPOSTA AO COVID-19 NO REINO UNIDO

Enviado em 24/03/2020

O governo do Reino Unido adotou, em 23 de março de 2020, novas medidas mais rigorosas para a contenção da COVID-19 naquele país. De acordo com matéria publicada *online* no BMJ [1], líderes das comunidades médica e científica aplaudiram o anúncio do endurecimento da política de combate à pandemia que vinha sendo adotada no Reino Unido, e que ia na contramão do que vem sendo preconizado no resto do mundo. As restrições incluem orientações para as pessoas só se deslocarem para o trabalho quando absolutamente necessário, para compras de itens essenciais, para atendimento médico, e para se exercitar uma vez ao dia. Lojas que comercializam mercadorias não essenciais deverão ser fechadas imediatamente.

Essa decisão foi tomada três dias depois que mais de 600 especialistas em saúde pública, epidemiologistas, médicos e cientistas enviaram uma carta conjunta ao governo defendendo que fosse adotado um pacote obrigando medidas de distanciamento (isolamento) social, busca de casos por testes para COVID-19, isolamento e rastreamento de contatos. Segundo os especialistas a experiência vivenciada por outros países que estão na frente na curva epidêmica em relação ao Reino Unido, dados epidemiológicos recentes, e modelos matemáticos todos indicavam a necessidade da adoção dessas medidas.

Além de concordar com a correção das novas restrições impostas, os especialistas clamaram por sua imediata adoção, demonstrando preocupação com o impacto da pandemia de COVID-19 no NHS (*National Health Service*), que corresponde ao SUS no Brasil.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Há um ano o Reino Unido adotava pela primeira vez o confinamento (*lockdown*) para tentar conter a transmissão da COVID-19. No modelo britânico de confinamento a saída de casa para exercícios físicos uma vez ao dia foi permitida, o que não ocorreu em outros países, uma nuance que pode ter contribuído para uma melhor aceitação da medida pela população.

REFERÊNCIA

[1] Iacobucci G. Covid-19: UK lockdown is “crucial” to saving lives, say doctors and scientists. *The BMJ*. 2020 mar. 2024;368. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1204>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1204>.

03. DIRETOR-GERAL DO CDC CHINÊS FAZ BALANÇO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA CHINA E NO MUNDO

Enviado em 30/03/2020

George Gao, diretor-geral do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) da China deu uma rara entrevista à revista *Science*, publicada em 27 de março de 2020, na qual ele opina sobre múltiplos aspectos da pandemia por COVID-19, incluindo uma comparação de como ela foi e está sendo conduzida na China e em outros países, e o que se aprendeu e se está aprendendo com esta nova doença. [1]

Gao aponta o isolamento social como estratégia essencial para o controle de doenças de transmissão respiratória, como a COVID-19, particularmente nos casos nos quais não existe ainda tratamento nem vacina. Além disso, os doentes devem ser isolados – o que inclui proibição de visitas –, seus contatos devem ficar em quarentena, reuniões públicas devem ser suspensas, e o movimento das pessoas deve ser restringido, razão pela qual deve haver o chamado *lockdown*. O lockdown na China começou em 23 de janeiro em Wuhan, e depois se estendeu para cidades vizinhas da mesma província de Hubei, mas não ocorreu de forma tão restritiva em outras províncias chinesas. Gao aponta como essenciais lideranças fortes tanto no nível central como local, mas considera imprescindível o papel dos chamados supervisores, que trabalham na ponta e que devem saber quem são os casos suspeitos e seus contatos próximos nas comunidades pelas quais são responsáveis.

Quando indagado sobre o que ele considera um erro quanto à forma que outros países vêm enfrentando a pandemia, Gao aponta o fato das pessoas não estarem usando máscaras. Segundo ele o SARS-CoV-2 é transmitido pelas gotículas eliminadas durante a tosse, espirros e mesmo pela respiração, e pelo contato próximo entre as pessoas. O uso de máscaras preveniria a propagação dessas gotículas, o que seria importante particularmente a partir de pessoas assintomáticas ou no período pré-sintomático.

O diretor-geral do CDC chinês considera também importante o uso de termômetros para triagem – e interdição de entrada – de pessoas em lojas, edifícios e estações. Chama também a atenção de que a estabilidade do SARS-CoV-2 pode ser mais longa do que o esperado em algumas superfícies e ambientes, o que pode ter importância no entendimento da transmissão da COVID-19, e que requer mais estudos.

Com respeito ao chamado mercado de frutos do mar de Huanan ter sido a origem da transmissão do vírus para humanos a partir de animais lá mortos ou vendidos, Gao se divide entre as hipóteses de que isso tenha de fato ocorrido, ou do mercado ter sido um local de ampliação do vírus.

Gao confirma dados divulgados na imprensa de que a transmissão da COVID-19 está no momento interrompida no território chinês, onde só vêm sendo diagnosticados casos importados. Ressalta, porém, que a China não atingiu imunidade de rebanho contra o SARS-CoV-2, e que a proporção da população infectada será estimada por resultados de exames sorológicos. Segundo ele a China tem ganho tempo para o desenvolvimento de drogas e vacinas, que está sendo realizado naquele país. Indagado sobre resultados parciais de estudos com o remdesivir, considerado por muitos como o antivirótico mais promissor para o tratamento da COVID-19, responde que em abril já deverão estar disponíveis. Falou por fim sobre modelos animais em primatas não humanos e camundongos transgênicos que têm o receptor humano para o vírus, *ACE2*, animais

que têm sido utilizados na China para o estudo da patogênese da COVID-19 e para a avaliação de drogas e vacinas em estudos não clínicos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A China defende e pratica o confinamento (*lockdown*) para a contenção da COVID-19. Lá, não se pode negar, tem funcionado bem, mas a exequibilidade da transposição do modelo chinês para outros países é bastante discutível. Um ano atrás o diretor-geral do CDC chinês se espantava com o fato de os ocidentais não adotarem o uso de máscaras pela população, o que de fato ocorria predominantemente naquela época. Já o uso de termômetros de triagem, também defendido por ele, ainda é adotado na prática mas é considerado pela maioria dos cientistas como de efetividade discutível.

REFERÊNCIA

[1] Cohen J. Not wearing masks to protect against coronavirus is a 'big mistake,' top Chinese scientist says. *Science*. 2020 mar. 27. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/not-wearing-masks-protect-against-coronavirus-big-mistake-top-chinese-scientist-says>. DOI:10.1126/science.abb9368.

04. SETE CORONAVÍRUS CAUSAM DOENÇAS EM HUMANOS

Enviado em 03/04/2020

N seu blog Realités biomédicales, publicado no jornal francês Le Monde, o divulgador científico Marc Gozlan faz um relato dos 90 anos de história dos coronavírus e das doenças humanas e animais causadas por eles [1].

Na década de 1930 se observou que três doenças observadas em animais eram causadas por vírus, sem que se estabelecesse que houvesse um parentesco entre eles. Foram esses vírus os causadores da bronquite infecciosa aviária, doença ainda hoje de grande importância econômica para os criadores de frangos, inclusive no Brasil, da gastroenterite suína transmissível, e da hepatite murina (de camundongos). O primeiro coronavírus só foi descrito, contudo, em 1965, quando se verificou experimentalmente ser ele causador de resfriados em humanos. O mesmo vírus foi isolado no ano seguinte e recebeu o nome de HCoV 229E, que foi a denominação que prevaleceu. Outro coronavírus, o HCoV-OC43, foi isolado em 1967, e nos anos subsequentes ficou definida sua relação com resfriados em humanos. O nome coronavírus surgiu em 1969, e foi ainda naquela década que se estabeleceu que esses dois vírus causadores de resfriados em humanos pertenciam ao mesmo grupo de vírus causadores das doenças em animais citadas anteriormente.

Em 1975 foi criada a família Coronaviridae, que atualmente se compõe de quatro gêneros, os alfacoronavírus, betacoronavírus, gamacoronavírus e deltacoronavírus, sendo que os dois primeiros acometem sobretudo mamíferos, e os demais, aves. Os morcegos são os principais reservatórios de alfa e betacoronavírus na natureza. Com o melhor conhecimento dos coronavírus foram desenvolvidos testes sorológicos para determinar a presença de anticorpos desenvolvidos em resposta às infecções por eles causadas. Estudos soroepidemiológicos revelaram que infecções respiratórias humanas por coronavírus são, nos climas temperados, mais frequentes no outono e na primavera, que eles podem causar até um terço das infecções respiratórias em período epidêmico, que são responsáveis por cerca de 15% dos resfriados em adultos, e que podem infectar pessoas de todas as idades, mas principalmente crianças. Causam infecções respiratórias altas, em geral leves, mas podem ocasionalmente ser causa de pneumonia em crianças e adultos jovens. Podem também desencadear crises de asma em crianças, e exacerbar a bronquite crônica em adultos e idosos. Note-se que em animais de criação é mais comum que infecções por coronavírus causem infecções gastrointestinais.

Por causarem apenas infecções leves e moderadas os coronavírus não suscitaram grande interesse nas comunidades médica e científica até o surgimento em 2002, na China, da síndrome respiratória aguda grave, mais conhecida pela sigla SARS, do nome em inglês desta síndrome, e o reconhecimento em 2003 de que ela era causada por um coronavírus até então desconhecido, que foi denominado SARS-CoV. A epidemia de SARS se desenrolou de novembro de 2002 a julho de 2003, período no qual foram observados 8098 casos em 29 países, com 774 mortos. Não foram relatados mais casos desde então. A transmissão desse vírus de seu reservatório natural, um morcego, para o homem se deu através de um pequeno carnívoro conhecido como civeta (*Paguna larvata*).

Numerosos coronavírus foram descritos desde que o interesse neles se renovou após o surgimento da SARS. Dois deles infectam o homem, o HCoV-NL63 e o HKU1, que foram isolados de pacientes que apresentaram infecções respiratórias altas ou baixas. Em 2012 ocorreu no Oriente Médio um surto de uma nova infecção respiratória grave, denominada MERS, e causada por um coronavírus até então desconhecido, o MERS-CoV. Embora o primeiro caso de MERS tenha sido

descrito na Arábia Saudita, retrospectivamente se verificou que existiram no mesmo ano casos anteriores na Jordânia em trabalhadores de saúde de uma unidade de terapia intensiva. Continuam até hoje a ser notificados casos de MERS naquela região, a grande maioria na Arábia Saudita, sendo que o total acumulado até janeiro de 2020 era de 2519, com 866 óbitos. O principal reservatório animal do MERS-CoV é o dromedário, que também transmite este vírus para o homem, muito embora a maioria dos casos até agora conhecidos sejam de transmissão inter-humana em estabelecimentos de saúde.

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus que se sabe infectar o homem. A maioria desses sete, inclusive o MERS-CoV têm como ancestrais coronavírus de morcegos, sendo exceções o HCoV-OC43 e o HKU1, que parecem se originar de coronavírus de roedores. SARS-CoV-2, SARS-CoV, e MERS-CoV causam infecções graves e epidemias, enquanto os outros quatro são causas comuns de resfriados e estima-se que causem de 10 a 30% das infecções respiratórias altas no adulto. Não está estabelecido se infecções prévias por um ou mais desses quatro coronavírus pode ter alguma influência na resposta imune de uma pessoa infectada pelo SARS-CoV-2.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Ainda não está claro o papel de infecções prévias por outros coronavírus na resposta imune ao SARS-CoV-2.

REFERÊNCIA

[1] Gozlan M. Il était une fois les coronavirus. *Le Monde*. 2020 mar. 27. Disponível em: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>.

05. TRATAMENTO COM ANTICOAGULANTE DIMINUI A MORTALIDADE NAS FORMAS GRAVES DE COVID-19 COM COAGULOPATIA?

Enviado em 07/04/2020

Coagulação intravascular disseminada (CIVD) tem sido descrita em pacientes graves com COVID-19, e observada na maioria dos casos fatais desta doença. Segundo Tang *et al*, em artigo publicado online no *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, com base nesses achados o tratamento com anticoagulante desses doentes tem sido proposto e utilizado por muitos, embora ainda não tenha sido comprovado por estudo clínico. Esses investigadores chineses, do Tongji Hospital, em Wuhan, fizeram um levantamento retrospectivo de 449 pacientes (268 homens) com idade ≥ 18 anos com quadro grave de COVID-19 lá internados entre 1º de janeiro e 13 de fevereiro de 2020. Destes, 99 receberam heparina, principalmente heparina de baixo peso molecular (94 receberam enoxaparina 40-60 mg por dia), por pelo menos 7 dias. Todos esses pacientes receberam o diagnóstico de COVID-19 de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde e confirmado pela detecção de RNA do SARS-CoV-2. Casos graves foram aqueles que apresentaram frequência respiratória >30 /minuto, saturação arterial de oxigênio $\leq 93\%$ em repouso, e $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg.

O estudo objetivou avaliar um score denominado SIC (da sigla em inglês que se traduz por coagulopatia induzida por sepse), e que leva em consideração tempo de protrombina, contagem de plaquetas e avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA), e outros parâmetros de coagulação (dímero D elevado e tempo de protrombina na admissão) na identificação de pacientes que tenham se beneficiado de tratamento anticoagulante. Valores elevados de dímero D indicam a presença de níveis anormais de produtos da degradação de fibrina no organismo. Parâmetros de testes de coagulação e características clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes foram comparados em um modelo de análise multivariada (regressão logística) para identificar fatores preditivos de mortalidade em 28 dias.

A mortalidade em 28 dias não foi diferente (30,3% e 29,7%, respectivamente) entre usuários ou não de heparina, mas foi significativamente mais baixa (40,0% vs 64,2%, $p=0.029$) no grupo de usuários de heparina com SIC ≥ 4 , e também nos com dímero D >6 vezes o limite superior do normal (32,8% vs 52,4%, $p=0.017$).

Segundo os autores o uso precoce de terapia anticoagulante em casos graves de COVID-19 foi sugerido na China com base em analogia com o que se sabe ocorrer em outras infecções, e teria sido corroborado por evidência recente de achado de necrópsia de oclusão e formação de microtrombos em pequenos vasos pulmonares. Tal indicação, contudo, não estava embasada em resultados de estudos controlados, e foi pouco usada no início, mas se tornou mais popular com o passar do tempo. Este estudo retrospectivo tem a importância de identificar grupos de pacientes com forma grave de COVID-19 naquele hospital que nitidamente se beneficiaram da terapia anticoagulante. Os autores chamam atenção de que a maioria dos pacientes nesta série recebeu doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular, e que em função disso as complicações hemorrágicas foram raras e, quando presentes, consideradas leves. Os pesquisadores também comentam que devido a conhecidas diferenças genéticas e de risco de tromboembolismo venoso de populações asiáticas em relação a outras, doses maiores de heparina de baixo peso molecular podem ser necessárias em populações não asiáticas com formas graves de COVID-19. Reconhecem, porém, que a indicação de heparina em casos de sepse, que teriam fisiopatologia semelhante, permanece bastante controversa na literatura.

Um achado curioso comentado no estudo é que, se a mortalidade em 28 dias não foi diferente entre usuários ou não de heparina, mas foi menor nos subgrupos de pacientes usuários de heparina identificados acima, ela foi, por outro lado, maior em outros subgrupos, supostamente menos graves, quando comparada com a de não usuários. Para esta situação os autores oferecem a explicação de que a ativação da coagulação também tem um efeito benéfico de compartimentalização dos patógenos e redução de sua invasão.

O estudo reconhece suas limitações metodológicas, que incluem: possível viés de seleção pela indicação de heparina para pessoas em que tenha havido a percepção do prescritor de que dela se beneficiariam; escassez de recursos materiais na China no início da epidemia, o que pode ter interferido no desfecho (sobrevivência dos pacientes); e a influência de outras intervenções farmacológicas e não farmacológicas que possam ter variado ao longo do estudo. Os autores não acreditam que esses possíveis vieses desmereçam os achados do estudo.

Este estudo sugere que apenas pacientes com formas mais graves de COVID-19, ou seja aqueles com SIC alto e/ou com dímero D bastante elevado podem se beneficiar de tratamento anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular. Estes achados necessitam ser confirmados por estudos prospectivos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O artigo de Tang *et al* é representativo de tantos outros trabalhos realizados por pesquisadores chineses no início da pandemia, quando várias abordagens terapêuticas foram adotadas sem base em evidências e, posteriormente, avaliadas retrospectivamente. Não obstante as limitações de tais estudos, que devem ser vistos mais como exploratórios e não como confirmatórios, eles têm o mérito de não desperdiçar importantes informações, colhidas quando pouco ou nada se conhecia sobre a COVID-19.

REFERÊNCIA

[1] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J thromb. haemost.* 2020 abr. 27;18(5):1094-1099. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/> DOI: 10.1111/JTH.14817.

06. PRINCÍPIO DA PRECAUÇÃO: USO DE MÁSCARAS PELO PÚBLICO PARA PROTEÇÃO CONTRA O CORONAVÍRUS

Enviado em 16/04/2020

Um dos muitos aspectos controversos da resposta à pandemia de COVID-19 tem sido o uso de máscaras pelo público. Grande parte dos estudos existentes são considerados de má qualidade, e poucos conseguem preencher critérios para inclusão em revisões sistemáticas, que não têm revelado benefício do uso de máscaras pelo público para a prevenção de doenças de transmissão respiratória. Também existe pouca evidência que dê suporte ao uso de máscaras de pano quando comparadas com máscaras cirúrgicas disponíveis comercialmente.

Tudo isso está incluído na análise que Greenhalgh *et al* fazem no BMJ sobre o uso de máscaras faciais pelo público durante a crise pelo COVID-19 [1]. Não obstante reconhecerem que as evidências científicas existentes não sugeriram que o uso de máscaras pelo público reduziria a transmissão de COVID-19, esses autores argumentam que, pelo princípio da precaução, em situações de dano potencial determinadas ações podem ser adotadas mesmo sem evidência definitiva de sua efetividade. De acordo com eles mesmo se as máscaras faciais conferirem proteção apenas limitada elas podem dificultar a transmissão da COVID-19 e salvar vidas. Como a COVID-19 representa uma grande ameaça à saúde o uso de máscaras pelas pessoas nas ruas pode ser recomendado já que há potencialmente algo a se ganhar e muito pouco a se perder com isso.

Greenhalgh *et al* argumentam que as revisões sistemáticas se pautam pela validade interna, ou seja, se preocupam com possíveis vieses e com a correção da análise estatística. Para esses autores, no caso da avaliação das máscaras o foco maior deve estar na validade externa dos estudos, ou seja, se resultados de estudos primários feitos em populações diferentes com doenças diferentes são relevantes para uma determinada situação de interesse. Segundo eles a literatura primária heterogênea e esparsa tem levado a interpretações inconsistentes dos achados dos estudos pelos formuladores de políticas de saúde. A Organização Mundial da Saúde, por exemplo, recomenda o uso de máscaras apenas para quem apresentar sintomas de COVID-19, mas reconhece em outro documento que o uso de máscaras pelo público tem lugar em situações de epidemias, pois mesmo um efeito protetor parcial pode ter um impacto importante na transmissão de doenças.

A não recomendação do uso de máscaras tem tido base em quatro argumentos principais. O primeiro é o de que há pouca evidência de que elas funcionem, o que pode ser contestado pelo contra-argumento de que ausência de evidência não é evidência de ausência. O segundo e terceiro argumentos são de que ensaios clínicos mostraram que os participantes não usavam as máscaras adequadamente ou de forma consistente, e de que o uso de máscara dava uma sensação de segurança que fazia que alguns participantes de descuidassem de adotar outras medidas importantes como lavar as mãos e seguir o distanciamento social. De acordo com Greenhalgh *et al* esses dois argumentos podem ter tido validade interna nos estudos onde foram observados, mas não há evidência de validade externa para o caso da COVID-19, onde a motivação para o uso pode ser muito maior do que a observada em estudos com voluntários durante epidemias de influenza. O quarto e último argumento é de que as máscaras devem ser reservadas aos profissionais de saúde, já que não haveria máscaras disponíveis para todos. Os autores concordam com ele até certo ponto, mas julgam que se trata de um argumento melhor para incentivar a fabricação de mais máscaras do que para negar o seu acesso a populações que poderiam delas se beneficiar. Lembrem também que o uso de máscaras de pano, recomen-

dado por exemplo pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos EUA, pode ser um substituto das máscaras cirúrgicas.

Há também evidências circunstanciais de situações onde o uso de máscaras poderia ter sido benéfico. Tais evidências são consideradas metodologicamente fracas para demonstrar uma relação de causa e efeito, mas pelo princípio da precaução não devem ser totalmente ignoradas. Um exemplo é do das altas taxas de infecção (e de mortes) entre trabalhadores de saúde em locais onde há falta de máscaras quando comparadas com locais onde esses profissionais têm acesso e fazem uso desses dispositivos. Outro exemplo difícil de se ignorar é o de um coral de 60 membros, nenhum dos quais estava tossindo ou espirrando, e que se reuniram para um ensaio tendo tido o cuidado de higienizar as mãos ao entrar no recinto e de evitar cumprimentos como abraços e beijos; destes, 45 desenvolveram COVID-19 dias depois, e dois faleceram, num surto no qual a transmissão do coronavírus parece ter se dado por aerossol.

Os autores propõem que no contexto da pandemia de COVID-19 deve ser testada a hipótese de que se pode ensinar muitas pessoas a utilizar máscaras faciais de maneira adequada e usá-las de forma consistente sem abandonar outras medidas importantes para se evitar o contágio. Também propõem que o problema da falta de máscaras pode ser solucionado pelo redirecionamento de sua produção, o que aliás já vem ocorrendo informalmente, de acordo com eles.

Greenhalgh *et al* concluem lembrando que a busca do ótimo pode ser inimiga do bom, e que não há tempo para se esperar evidências produzidas por ensaios clínicos controlados randomizados. Segundo eles máscaras faciais são baratas e potencialmente efetivas, e por isso seu uso deve ser incentivado tanto dentro de casa, particularmente por pessoas sintomáticas, como fora de casa em situações onde o encontro com outras pessoas seja provável. Vale a pena chamar a atenção para o fato de que o uso de máscara facial por portadores assintomáticos do coronavírus previne ou pelo menos dificulta a sua transmissão para outras pessoas. Trata-se de uma medida que tem potencial para um impacto importante na transmissão ao custo de um pequeno impacto na vida social e econômica.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um dos primeiros artigos de opinião que propôs o uso de máscaras faciais caseiras pela população, mesmos sem base em evidências conclusivas, levando em consideração o princípio da precaução.

REFERÊNCIA

[1] Greenhalgh T, Schmid MB, Cypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *The BMJ*. 2020 abr. 9;369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435>. DOI: 10.1136/bmj.m1435.

07. A UTILIDADE DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NO DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Enviado em 17/04/2020

Hope *et al*, na sessão de Correspondência da revista britânica *Lancet* [1], discutem se a tomografia computadorizada (TC) de tórax pode ser útil na triagem ou acelerar o diagnóstico de COVID-19. Citam um trabalho chinês conduzido em Wuhan em que 1014 pacientes realizaram RT-PCR para coronavírus e TC de tórax, e no qual a sensibilidade do exame tomográfico (número de pacientes com alterações tomográficas sugestivas de pneumonia sobre número de pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR) foi de 97%. Já em um estudo realizado em 112 pacientes com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR do navio cruzeiro Diamond Princess, onde ocorreu um surto desta doença bastante divulgado na imprensa, apenas 61% dos casos tinham opacidades pulmonares na TC de tórax, enquanto 20% dos pacientes sintomáticos não apresentaram alterações tomográficas.

Os autores chamam a atenção para o fato de que as alterações tomográficas de tórax estudadas (opacidade em vidro fosco, consolidação) não são específicas para COVID-19. O valor preditivo positivo da TC com essas alterações poderia ser baixo em função disso, mas o observado em Wuhan foi alto muito provavelmente em função da alta prevalência de COVID-19 naquele local e ocasião.

O RT-PCR tem sido o padrão-ouro para o diagnóstico de COVID-19, mas tem os inconvenientes de não estar disponível em todos os lugares, da sensibilidade do teste variar em diferentes laboratórios, e da demora (dias) para obtenção do resultado na prática. Já os achados tomográficos, de acordo com Hope *et al* podem ser vistos em infecções causadas por vários outros patógenos, e mesmo em doenças não infecciosas. Para esses autores a TC de tórax não se presta para o diagnóstico de COVID-19 pois resultados positivos só seriam confiáveis (valor preditivo positivo alto) quando a probabilidade pré-teste da doença fosse alta (ou seja, prevalência elevada). Segundo eles o benefício do uso diagnóstico da TC de tórax para COVID-19 não está estabelecido e pode dar ao médico uma falsa segurança quando não forem observadas alterações tomográficas. A condução de um caso suspeito de COVID-19, pois, não deve depender do resultado de uma TC de tórax.

Na opinião de Hope *et al* considerar-se a realização de TC de tórax como essencial durante a pandemia pode mesmo ser perigoso. A realização correta desse exame em suspeitos de COVID-19 não é trivial, e os profissionais envolvidos podem inadvertidamente ser vetores da infecção para outros pacientes que utilizem o mesmo aparelho. De acordo com os autores é importante que a indicação de TC de tórax na suspeita de COVID-19 seja sempre criteriosa e feita com cautela.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Considerações importantes sobre as limitações da tomografia computadorizada de tórax, mas também do RT-PCR para o diagnóstico da COVID-19, levando em conta não apenas a validade desses exames mas também sua disponibilidade em tempo real.

REFERÊNCIA

[1] Hope MD, Raptis CA, Shah A, Hammer MM, Henry TS. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *The Lancet*. 2020 abr. 11;395(10231). p. 1189-1190. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30728-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30728-5/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30728-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30728-5).

08. RESPOSTA À COVID-19 NÃO DEVE DEIXAR DE LADO AS UNIDADES PRISIONAIS

Enviado em 22/04/2020

Penitenciárias e outras unidades prisionais reúnem, em geral, condições propícias à ocorrência de doenças infecciosas, seja porque a prevalência de algumas delas já era alta entre os presos e detentos anteriormente à sua entrada nessas unidades, seja por fatores que favorecem a sua transmissão nesses locais, como superlotação, má ventilação e condições insalubres, e também pelo acesso limitado a atendimento de saúde. A transmissão dessas doenças pode ocorrer não só entre os presos, profissionais de segurança penitenciária e visitantes dentro de cada unidade prisional, mas também se estender a outras unidades prisionais (por transferências de presos e deslocamentos de profissionais de segurança) e comunidades onde vivem esses profissionais e de onde vêm esses visitantes. A visão de que as unidades prisionais não estão isoladas dessas comunidades faz com que Kinner *et al*, na revista britânica *The Lancet* [1], proponham que elas sejam integradas na resposta de saúde pública à COVID-19.

Já há mais de um século, durante a pandemia de influenza foram documentados surtos desta doença em presídios na Califórnia, sempre rastreadas à transferência de um preso infectado de uma unidade prisional para outra. Numa época em que não existiam nem vacina nem tratamento antiviral contra a influenza – situação análoga à que vivemos hoje com a COVID-19 –, medidas de isolamento se mostraram efetivas para a contenção da doença. Segundo os autores, surtos de COVID-19 em unidades prisionais vêm sendo documentados desde o início do ano em vários países, e nem sempre medidas de contenção internas têm sido suficientes. Citam o caso do Irã, que é um dos países mais atingidos pela pandemia, e onde 70.000 presos foram liberados num esforço de redução de risco de transmissão da doença dentro das unidades prisionais.

Kinner *et al* lembram que prisões concentram não apenas indivíduos não imunes ao novo coronavírus mas também suscetíveis a desenvolver formas mais graves da COVID-19, dada a alta prevalência nas unidades prisionais de doentes crônicos e de portadores de imunodepressão, não sendo desprezível o número de idosos. Além disso, o grande número de presos e as regras rigorosas de segurança contribuem para retardar diagnóstico e tratamento.

Os autores defendem que surtos de COVID-19 em unidades prisionais são importantes como problema de saúde geral, que não está circunscrito a elas. Um motivo apontado é que surtos explosivos nessas unidades podem facilmente ultrapassar a capacidade dos serviços de saúde prisionais, e sobrecarregar serviços de saúde da comunidade. Um segundo motivo é o de que cerca de 30 milhões de presos são liberados a cada ano em todo o mundo, o que tem um impacto substancial na transmissão de doenças, particularmente para comunidades marginalizadas.

Já existe uma preocupação das autoridades de saúde com o possível impacto de grandes surtos de COVID-19 em unidades prisionais. Nos Estados Unidos, por exemplo, existe toda uma preparação contra a influenza pandêmica em unidades prisionais, desenvolvida pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), que pode servir de base para a resposta contra a COVID-19. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também desenvolveu um guia para a resposta à COVID-19 em unidades prisionais, que vê a saúde prisional não como algo que deva operar isoladamente mas sim como parte da resposta geral de saúde pública. O guia da OMS aponta para a necessidade de uma estreita comunicação entre os ministérios da Saúde e da Justiça, o que é considerado um componente indispensável para uma resposta governamental coordenada e efetiva.

Kinner *et al* lembram que a saúde prisional faz parte da saúde pública e que seria um erro tentar separar uma da outra, particularmente no caso da COVID-19 que, como na maioria das epidemias, afeta mais as pessoas mais desfavorecidas. O planejamento da resposta à COVID-19 deve integrar a saúde prisional, o que pode atenuar os efeitos de eventuais surtos de COVID-19 em unidades prisionais na atenção hospitalar terciária, e também minimizar seu impacto na morbidade e mortalidade não só na população carcerária, mas também entre profissionais de segurança penitenciária e nas comunidades onde todos eles vivem ou de onde são originários.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A visão de que a saúde prisional não está desvinculada da saúde pública pode parecer óbvia, mas não o é para muitos, daí a utilidade desse artigo. O sistema prisional brasileiro superou relativamente bem o ano de 2020, em grande parte porque a adoção de medidas como a suspensão de visitas foi bem aceita pelas pessoas privadas de liberdade. Retomar esse tipo de medida deve ser necessário em um momento quando o Brasil apresenta um número crescente de casos e de óbitos pela COVID-19 e surgem novas variantes do novo coronavírus de maior transmissibilidade e, possivelmente, mais virulenta, e quando vacinas contra COVID-19 ainda não estão disponíveis tanto para pessoas privadas de liberdade como para agentes penitenciários.

REFERÊNCIA

[1] Kinner SA, Young JT, Snow K, Southalan L, Lopez-Acuña D, Ferreira-Borges C, *et al*. Prisons and custodial settings are part of a comprehensive response to COVID-19. *The Lancet*. 2020 abr. 1;5(4): p. 188-189. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30058-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30058-X/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30058-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30058-X).

09. GATOS, OUTROS ANIMAIS DOMÉSTICOS E O NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 24/04/2020

A revista científica britânica *Nature* publicou uma matéria [1] que deve interessar os proprietários dos mais de 52 milhões de cães e mais de 22 milhões de gatos existentes no Brasil. A matéria discute, com o auxílio de especialistas, os achados divulgados num *preprint* postado no repositório para ciências biológicas *bioRxiv*, de autoria dos investigadores chineses Shi *et al* [2], que infectaram experimentalmente cães, gatos, furões, porcos, galinhas e patos com amostras de SARS-CoV-2. Tais experimentos são justificados por não se conhecer ainda os hospedeiros intermediários desse vírus, e de ser de interesse estudar o possível papel de animais domésticos na sua transmissão para o homem.

Os investigadores infectaram com SARS-CoV-2 cinco gatos domésticos, por via nasal. Em dois destes animais, que foram sacrificados seis dias depois, foram encontrados RNA viral e partículas virais infectantes em seu trato respiratório. Os outros três animais foram deixados em gaiolas na proximidade de gatos não infectados, em um dos quais se isolou, dia depois, RNA do vírus. Este gato presumivelmente adquiriu o vírus por gotículas exaladas pelos animais infectados, embora não se possa descartar a hipótese de transmissão a partir de vírus eliminado pelas fezes ou urina. Anticorpos contra o SARS-CoV-2 foram detectados nesses quatro gatos infectados. Nenhum dos animais mostrou sinais de doença.

Além dos gatos também os furões se mostraram suscetíveis à infecção pelo SARS-Cov-2. Esse achado indica que os furões talvez possam ser utilizados como modelos animais para teste de vacinas e drogas, como já o são no caso da influenza e outros vírus respiratórios. Já no caso dos cinco cães infectados experimentalmente, apenas dois excretaram RNA viral nas fezes, mas em nenhum deles foi encontrada partícula viral infectante. Nos outros animais (porcos, galinhas e patos) que receberam o vírus ou que foram expostos a estes, não se verificou a presença do RNA viral.

Voltando aos gatos, os entrevistados ressaltaram que os resultados do estudo não devem causar alarme. No estudo os felinos receberam doses altas do SARS-CoV-2, que não são necessariamente o que acontece na vida real. Também não foi mostrada evidência direta de que os gatos eliminaram vírus em quantidade suficiente para a transmissão para uma pessoa.

Mesmo que novos estudos e observações venham a confirmar os achados de Shi *et al*, que aliás recomendam que a vigilância de SARS-CoV-2 em gatos seja considerada entre os esforços para a eliminação da COVID-19 em humanos, nada indica até o presente momento que os gatos sejam um fator relevante na disseminação da COVID-19, doença cujo controle deve continuar a ser feito como o de uma doença de transmissão inter-humana.

Até a publicação da matéria da *Nature* só havia um caso relatado de gato infectado pelo SARS-CoV-2, observado na Bélgica. Mais recentemente houve um relato de mais dois casos nos Estados Unidos [3]. Outro coronavírus, o SARS-CoV, causador da SARS, pode infectar gatos e estes transmiti-lo a outros felinos, mas não há nenhuma indicação que durante a epidemia de SARS tenha havido disseminação da doença em gatos domésticos ou de que tenha havido transmissão da doença de gatos para humanos. Não obstante, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte-americano recomenda que, durante a pandemia, as pessoas mantenham seus gatos dentro de casa para prevenir que eles interajam com outros felinos e pessoas, e para as que estiverem com COVID-19 que limitem o quanto possível seu contato com seus gatos e outros animais de estimação.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Primeiro estudo que demonstrou que, entre os animais domésticos mais comuns, apenas os gatos são infectados pelo SARS-CoV-2, mas parecem não ter importância epidemiológica nenhuma na sua transmissão para o homem. O furão tem sido bastante utilizado em estudos pré-clínicos, inclusive como modelo para testes de vacinas contra a COVID-19 em que esses animais, depois de vacinados – ou não vacinados, se parte de grupo controle – são infectados experimentalmente pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- [1] Mallapaty S. Coronavirus can infect cats – dogs, not so much. *Nature*. 2020 abr. 1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00984-8>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00984-8>.
- [2] Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Liu R, *et al.* Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. *BioRxiv*. 2020 mar. 31. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347>.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Confirmation of COVID-19 in two pet cats in New York. *CDC Newsroom Releases*. 2020 abr. 22. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0422-covid-19-cats-NYC.html>.

10. COMO ESTÁ O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A COVID-19?

Enviado em 30/04/2020

Na seção de Notícias da revista britânica *BMJ* foi publicada, no último dia 27, uma matéria sobre as vacinas contra a COVID-19 que estão em desenvolvimento [1]. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), até o último dia 23 elas eram 83, das quais 7 já aprovadas para teste em humanos. Destas, três são chinesas, duas norte-americanas, uma britânica e uma alemã.

Uma das vacinas chinesas, a da CanSino Biological usa um adenovírus como vetor, e é a única a já ter atingido o estágio de ensaio clínico fase II, com 375 participantes, sendo 125 deles controles. Os resultados do estudo de fase I com esta vacina ainda não são conhecidos. Outra companhia, a Sinovac, desenvolveu uma vacina de vírus inativado, que está sendo testada em um ensaio clínico fase I controlado duplo cego, que é um desenho não usual para esta fase de desenvolvimento de uma vacina. De acordo com um *preprint* postado na plataforma *bioRxiv* esta vacina se mostrou eficaz experimentalmente em camundongos, ratos e primatas não humanos. Não se tem quase informação sobre a terceira candidata chinesa, desenvolvida pelo Beijing Institute of Biological Products e pelo Wuhan Institute of Biological Products.

Uma das vacinas norte-americanas, da Inovio Pharmaceuticals, começou agora em abril um estudo clínico fase I com sua vacina de plataforma de DNA, considerada segura por já ter sido testada para outros patógenos. A companhia norte-americana Moderna desenvolveu, em colaboração com o National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), uma vacina de plataforma de RNA que requer a administração de duas doses com um intervalo de quatro semanas entre elas. Um ensaio clínico fase I com essa vacina teve início em março, e se tudo correr bem está previsto em seguida um ensaio clínico fase II com avaliação de eficácia.

A vacina da Universidade de Oxford, que também usa um adenovírus como vetor, deu início a um estudo clínico com 1102 voluntários sãos, e usa uma vacina quadrivalente contra os meningococos A, C, W e Y como controle. A candidata alemã, desenvolvida pela companhia de biotecnologia BioNTech e pela companhia farmacêutica Pfizer, já teve seu ensaio clínico fase I aprovado mas ainda não iniciado. Tratam-se na verdade de quatro vacinas candidatas distintas, cada uma delas com diferente formato de RNA mensageiro e antígeno-alvo.

A matéria também aborda uma série de questões gerais relevantes ao desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. A primeira delas diz respeito à dificuldade de se criar uma tal vacina. De acordo com um especialista consultado espera-se que a dificuldade não seja tão grande devido à relativa estabilidade do SARS-CoV-2 e que, considerando-se o grande número de vacinas candidatas usando abordagens bastante diferentes entre si, a probabilidade de uma ou mais serem bem sucedidas pode ser considerada boa.

No que diz respeito à previsão de quando uma vacina contra a COVID-19 estará disponível foi ressaltado que historicamente o desenvolvimento de vacinas, incluindo a realização de ensaios clínicos, tem levado mais de 10 anos a um custo de milhões de libras esterlinas. Segue-se ainda mais um tempo para se obter o seu registro / autorização de comercialização por agências reguladoras. Também tem que ser lembrado que são complexos os processos de fabricar e distribuir as vacinas. A estimativa que vem sendo feita de 12 a 18 meses para uma vacina contra COVID-19 estar disponível no mercado é bastante ambiciosa, mesmo com tantas candidatas e com financiamento abundante.

Uma vez que exista uma vacina que se mostrou eficaz e segura e que foi registrada por agências reguladoras, a disponibilização desse produto em escala mundial, requerendo bilhões de doses, vai exigir que vários locais de fabricação sejam construídos antes do término dos ensaios clínicos de forma que a produção possa ser iniciada logo em seguida à aprovação pela autoridade reguladora. Tais locais de fabricação deverão, idealmente, ser distribuídos em várias partes do mundo para facilitar a distribuição da vacina.

A OMS está coordenando uma iniciativa para acelerar o desenvolvimento e produção de vacinas, testes de laboratório e medicamentos para prevenção, diagnóstico e tratamento da COVID-19. Tal iniciativa tem o apoio de vários líderes mundiais, e envolve não só o setor público como o privado, buscando um sinergismo para obtenção de resultados que, no dizer do diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, nenhum país ou organização poderá fazer isoladamente.

A questão final da matéria diz respeito ao possível papel de uma vacina contra a COVID-19 para terminar a pandemia. Quanto a isso a OMS tem sido clara em orientar os países a não contar com a chegada de uma vacina para resolver a situação atual. Um dos entrevistados alertou para uma longa história de previsões otimistas para o surgimento de novas vacinas que nunca se concretizaram, e que mesmo que se chegue a uma vacina nada garante que ela terá alta efetividade. De acordo com esse professor universitário o foco deve permanecer nos testes diagnósticos, na capacidade hospitalar de atendimento aos casos graves de COVID-19, e nos custos sociais da manutenção prolongada das medidas de isolamento social.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Passados cerca de 11 meses da publicação desse artigo no BMJ, vê-se claramente o quanto foi surpreendente a rapidez do desenvolvimento de tantas vacinas contra a COVID-19 já aprovadas para uso na população geral por autoridades reguladoras de vários países e já em uso na prática. A produção e distribuição dessas vacinas, contudo, vêm enfrentando dificuldades já antecipadas. O número de vacinas já aprovadas e a excelente eficácia demonstrada por várias delas fazem com que elas sejam a grande esperança atual para o controle da pandemia de COVID-19, já que não se concretizaram previsões de imunidade de rebanho por infecção natural, ainda mais abalada pelo surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 que podem infectar pessoas que já tiveram a doença.

REFERÊNCIA

[1] Mahase E. Covid-19: What do we know so far about a vaccine? *The BMJ*. 2020 abr. 27;369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1679>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1679>.

11. CONTROLE DA EPIDEMIA DE DIARREIA EPIDÊMICA SUÍNA NOS EUA EM 2013: LIÇÃO PARA A COVID-19

Enviado em 05/05/2020

O vírus da diarreia epidêmica suína, um coronavírus, causa doença gastrointestinal em porcos. Quando essa doença foi inicialmente descrita, no início dos anos 70, no Reino Unido, não despertou grande interesse por ser leve e não acometer animais recém-nascidos. Com o passar do tempo, porém, a doença se espalhou para outros países e o vírus sofreu mutação, de forma que em 2010 surtos de grandes proporções foram observados na China, com grande mortalidade de animais jovens.

Em 2013 uma epidemia de diarreia epidêmica suína foi responsável, em poucos meses, pela morte de dez por cento dos porcos dos Estados Unidos, animais que não tinham imunidade ao coronavírus recém-introduzido naquele país. Assim como na China a doença, de transmissão oral, acometia de preferência animais recém-nascidos, causando diarreia intensa acompanhada de desidratação, e era fatal em poucos dias. Em algumas fazendas de criação de porcos a perda de animais jovens foi quase total. Embora o vírus fosse conhecido dos veterinários norte-americanos, sua entrada nos EUA vinda de um outro continente os pegou desprevenidos. A doença se mostrou altamente transmissível, e contra ela não existiam medicamentos nem vacina.

O desaparecimento da epidemia por volta do verão de 2014 foi, em parte, consequência do aumento dos esforços diagnósticos combinado com o surgimento de imunidade de rebanho nos suínos. Os autores de uma matéria publicada no *Smithsonian Magazine* [1], contudo, defendem que o principal fator para o fim da epidemia foi comportamental, entre os suinocultores: o aumento da atenção para limpeza, desinfecção e isolamento, medidas de biossegurança reforçadas para manter a segurança dos suínos.

Os porcos mais velhos se mostraram menos suscetíveis à doença, mas não estavam imunes a ela e, sem apresentar sintomas, desempenharam um importante papel na sua disseminação pelo país, pelas fezes. Da forma como a suinocultura é organizada nos EUA os porcos são transportados várias vezes ao longo da vida, por vezes por longas distâncias, por exemplo por ocasião de venda ou abate e, no que diz respeito a essa mobilidade, podem ser comparados aos humanos.

Além dos porcos também os humanos foram responsáveis pela propagação do coronavírus de uma propriedade rural para outra. O vírus pode permanecer vivo por vários dias fora do corpo do animal, e é facilmente transportado aderido a roupas, sapatos, veículos. O coronavírus também se mostrou capaz de sobreviver por até semanas na ração.

Muito embora já houvesse protocolos de biossegurança implementados nas fazendas de criação de porcos, suinocultores e veterinários tiveram que incrementar essas medidas dada a facilidade e rapidez da propagação da doença pelo país. Partiu-se então do princípio que qualquer humano ou suíno era considerado como possível vetor da doença. As fazendas de criação de porcos foram fechadas a visitas de vizinhos e representantes de vendas, e para quem tivesse que visitá-las tornou-se obrigatória ducha à entrada e à saída, com uso de sabão, e troca por roupa limpa antes do contato com os animais. A orientação para as duchas já existia anteriormente, mas não era bem fiscalizada. A epidemia tornou todas as pessoas envolvidas na criação de porcos campeãs na desinfecção de superfícies e equipamentos. O próprio pessoal das fazendas fazia a descarga de caminhões de suprimentos para evitar que os motoristas deixassem seus veículos. Qualquer indivíduo que fosse a algum lugar onde houvesse porcos não podia

pisar numa fazenda de criação de suínos por pelo menos três dias. Tudo isso era feito mesmo quando não havia porcos sintomáticos, já que se sabia que esses animais, particularmente os mais velhos, podiam eliminar o vírus sem apresentar sintomas.

O controle da epidemia não se deu num estalar de dedos, mas finalmente ocorreu, e embora a doença tenha reaparecido focalmente algumas vezes desde então, tem sido sempre contida sem se disseminar. Os porcos que sobreviveram à primeira epidemia se tornaram imunes à doença. Os suinocultores aprenderam a lição: quando o vírus ressurgiu, eles imediatamente iniciaram o equivalente ao que tem sido o confinamento (*lockdown*) para o controle da COVID-19 nesta pandemia.

Hoje, o controle da diarreia epidêmica suína ainda depende fundamentalmente da biossegurança, visto que ainda não há uma vacina contra essa doença. As lições aprendidas pelos veterinários e suinocultores norte-americanos podem ter valor no combate à COVID-19. Embora uma seja uma doença gastrointestinal e a outra uma doença respiratória, elas têm em comum o fato de que podem ser contidas desde que sejam tomadas medidas que minimizem a contaminação de superfícies e materiais e que se pratique boa higiene. No caso dos humanos isso implica em adesão às orientações de distanciamento social, lavagem de mãos e desinfecção frequente, mesmo e talvez particularmente por quem estiver assintomático. O controle da epidemia de diarreia epidêmica suína nos EUA ensinou que mudança comportamental é difícil, mas funciona.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O artigo do *Smithsonian Magazine* foi publicado em abril de 2020, quando não havia nenhuma perspectiva de desenvolvimento rápido de uma vacina contra a COVID-19, daí o interesse em se fazer o paralelo desta com uma outra doença causada por coronavírus, mesmo que causada em animais, contra a qual não existisse vacina, e que tivesse sido controlada por medidas decorrentes de mudança comportamental. É também interessante destacar que o coronavírus transmissor da diarreia epidêmica suína, que inicialmente causava doença leve, sofreu uma mutação que foi responsável por ela ter se tornado uma doença de grande importância econômica para a suinocultura. Pode-se fazer aqui um paralelo com o surgimento das novas variantes do SARS-CoV-2, algumas delas mais facilmente transmissíveis e, possivelmente, mais virulentas.

REFERÊNCIA

[1] Wu KJ. A Coronavirus spread through U.S. pigs in 2013: here's how it was stopped. *Smithsonian Magazine*. 2020 abr. 10. Disponível em: <https://www.smithsonianmag.com/innovation/coronavirus-spread-through-us-pigs-in-2013-heres-how-it-was-stopped-180974646/>.

12. POSIÇÃO PRONA USADA PRECOCEMENTE MELHORA A SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO EM PACIENTES COM COVID-19 ACORDADOS, NÃO INTUBADOS

Enviado em 06/05/2020

Embora a maioria das pessoas infectadas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) apresentem um quadro gripal, e por vezes se mantenham assintomáticas, algumas delas desenvolvem um quadro de insuficiência respiratória e necessitam de suporte respiratório. Por se tratar de um vírus de transmissão respiratória que atinge uma população nunca exposta a ele, o número de pessoas que desenvolve esses quadros ao mesmo tempo tem sido grande em determinadas regiões do mundo, levando à sobrecarga do sistema hospitalar e mesmo a esgotamento de vagas em unidades de terapia intensiva e falta de ventiladores pulmonares. Com a progressão da pandemia e a dificuldade de aquisição de ventiladores no mercado situações semelhantes poderão ser repetidas no Brasil e em outros países.

Três médicos norte-americanos que trabalham num hospital de emergência de Nova York, cidade que vivia uma situação como a descrita no parágrafo acima, decidiram avaliar uma intervenção barata e não invasiva para tentar postergar ou evitar a intubação orotraqueal e ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória aguda. A intervenção foi a de orientar os pacientes para ficar na posição prona (deitados de bruços, de barriga para baixo). Sabe-se, há tempos, que se consegue melhorar a pressão parcial de oxigênio (PO_2) de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo sob ventilação mecânica colocando-os nessa posição.

No estudo de Caputo *et al* [1], conduzido em um único hospital nova-iorquino entre 1º de março e 1º de abril de 2020, foram incluídos 50 pacientes adultos com idade igual ou maior que 18 anos que se apresentaram no serviço de emergência com hipóxia (saturação parcial de oxigênio – SpO_2 <90%) não resolvida com a suplementação de oxigênio (O_2) por cateter nasal ou máscara, e que eram capazes de se colocar em posição prona. A SpO_2 foi determinada por oximetria de pulso. Todos os pacientes tinham infecção por SARS-CoV-2 documentada por detecção de RNA do vírus pelo teste molecular RT-PCR. A SpO_2 foi medida na triagem com o paciente respirando ar ambiente, após suplementação de O_2 por cateter ou máscara, e 5 minutos após ele ter se colocado em posição prona. A mediana de SpO_2 nos 50 pacientes, que foi inicialmente de 80% (intervalo interquartil – IQR de 69 a 85), subiu para 84% (IQR de 75 a 90) após suplementação de O_2 , e para 94% (IQR 90 to 95) após a adoção da posição prona em complemento à suplementação de O_2 . A melhora de 14% da mediana de SpO_2 entre o momento da triagem e após a colocação dos pacientes em posição prona foi significativa pelo teste rank sum de Wilcoxon ($p = 0,001$). Treze pacientes não melhoraram ou não conseguiram manter SpO_2 adequada e necessitaram intubação orotraqueal dentro das primeiras 24 horas após a chegada ao serviço de emergência. Além destes mais 5 pacientes foram subsequentemente intubados, sendo 3 deles entre 24 e 48 horas, e os 2 restantes após 72 horas.

Os autores classificam seu estudo como um estudo observacional de uma coorte em que todos os participantes receberam uma mesma intervenção, e aceitam que este desenho, do ponto de vista metodológico, não permite atribuir os resultados obtidos ao uso da posição prona, já que pelo menos em teoria eles poderiam também estar associados a uma outra variável não reconhecida.

Não obstante a limitação teórica do estudo, é animador o achado de melhora na SpO₂ após a adoção da posição prona por esses pacientes, e a redução da necessidade de intubação orotraqueal em 32/50 (64%) deles, partindo-se do princípio de que todos os participantes do estudo teriam tido indicação de intubação traqueal. Os autores sugerem que o uso da posição prona é uma ferramenta de valor para melhorar a oxigenação e diminuir o esforço respiratório em muitos pacientes com formas moderadas ou graves de COVID-19. Trata-se de uma manobra simples, que pode ser feita pelos próprios pacientes, sem assistência, na maioria dos casos, e não tem custo. Eles recomendam o uso precoce e frequente da posição prona nos pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 que apresentem baixa SpO₂, com o objetivo de prevenir ou retardar a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Alertam, porém, que quando essa conduta for adotada será necessário monitoramento e reavaliações frequentes e cuidadosas, já que mais de um terço dos pacientes poderá acabar necessitando de intubação e ventilação mecânica, particularmente nas primeiras 24 horas.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O uso da posição prona em pacientes com COVID-19 e algum grau de comprometimento da função pulmonar traduzido por baixa saturação de O₂, em geral avaliada por oxímetro de pulso, tem sido adotado não só em nível hospitalar mas mesmo no próprio domicílio dos doentes, particularmente em situações de carência de leitos hospitalares como a vivemos no momento.

REFERÊNCIA

[1] Nicholas Caputo MD, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the Emergency Department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad. emerg. med. (Online)*. 2020 abr. 22. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.13994>. DOI: <https://doi.org/10.1111/acem.13994>.

13. COMO SAIR DO CONFINAMENTO? PESQUISA AJUDARÁ OS INGLESES A ENCONTRAR UMA RESPOSTA

Enviado em 04/05/2020

O Departamento de Saúde e Atenção Social da Inglaterra anunciou um programa de pesquisa para determinar a prevalência da COVID-19 na comunidade e a proporção da população inglesa já infectada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Segundo matéria publicada no BMJ [1] serão coletados dados que darão subsídio para o Sistema Nacional de Saúde (NHS) – o equivalente britânico do SUS – se preparar para a demanda de casos que deverá receber nos próximos meses, e também para o planejamento para a saída do país do confinamento (*lockdown*) provocado pela pandemia de COVID-19.

O programa, denominado REACT (sigla que se traduz por Avaliação de Transmissão Comunitária em Tempo Real), é dividido em duas partes. Na primeira delas, 100.000 pessoas de toda a Inglaterra, selecionadas de forma aleatória, receberão um kit para que elas mesmas façam *swabs* de nariz e garganta que serão testados para detectar um antígeno do SARS-CoV-2. Não se trata de detecção do RNA do vírus como mais comumente se tem visto fazer com material colhido por tais *swabs*, mas o objetivo é o mesmo: detectar infecções ativas, sejam elas sintomáticas ou não. Há interesse particular pela detecção de infecções oligossintomáticas (que cursam com sintomas leves) ou assintomáticas, que até hoje não têm sido contabilizadas na Inglaterra porque lá pessoas nessas condições não têm sido consideradas como prioritárias para a realização de testes diagnósticos para COVID-19.

Esta primeira fase recebeu algumas críticas. O presidente da Associação Médica Britânica, por exemplo, declarou que seria preferível se fosse adotada uma abordagem estratégica e sistemática, não aleatória, de testagem, já que o que interessa é se saber onde está a doença. O Departamento de Saúde e Atenção Social esclareceu que o programa não afetará a testagem de outros grupos de pessoas que dela necessitem, e que essa forma de se trabalhar já foi posta em prática com sucesso em mais de 179 000 pessoas (funcionários do NHS, trabalhadores essenciais, e suas famílias), tendo havido apenas uma fração mínima de pessoas que relataram dificuldades na sua execução.

Na segunda fase do REACT serão feitas determinações de presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2 em uma gota de sangue colhida por picada no dedo. Serão avaliados a acurácia do teste, a facilidade de seu uso, e a proporção de indivíduos com evidência de infecção pregressa. Será ainda uma preparação para o futuro lançamento de autotestes populacionais em larga escala. A acurácia do teste de anticorpos será verificada em voluntários convalescentes de COVID-19 que aplicarão o teste em si mesmos, mas que também serão testados por um profissional de saúde e os resultados comparados entre si. Se os autotestes mostrarem acurácia, aceitabilidade e usabilidade elevadas então o estudo será ampliado para 100.000 pessoas até o fim do ano, para se determinar a prevalência da infecção no país.

Especialistas citados na matéria opinam que, na ausência de uma vacina, a testagem é o único caminho a ser trilhado para se sair com segurança do confinamento. Eles apontam que, no presente momento, já que pessoas oligossintomáticas e assintomáticas não têm sido testadas, não se sabe quantas pessoas foram infectadas, se recuperaram e presumivelmente estão imunes ou pelo menos parcialmente protegidas contra reinfecções. Espera-se que os resultados do REACT sejam muito úteis para a construção de modelos que permitam um melhor entendimento da pandemia na Inglaterra. Isso será essencial para se enfrentar o grande desafio de desenhar

estratégias para saída do confinamento que mantenham a taxa de reprodução básica do vírus (R0) – que expressa o número médio de contágios causados por cada pessoa infectada – menor do que 1.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O Reino Unido tem uma tradição de tomar decisões na área da saúde com base em evidências, e se aproveita muito bem das bases de dados de seu Sistema Nacional de Saúde (NHS) para realizar estudos de *linkage*, em que são cruzados esses dados. Também são feitos estudos como o acima, financiados pelo próprio NHS, que orientam a conduta a ser adotada por lá.

REFERÊNCIA

[1] Torjesen I. Covid-19: Home testing programme across England aims to help define way out of lockdown. *The BMJ*. 2020 abr. 1;369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1799>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1799>.

14. POBREZA, HIV E TUBERCULOSE: A COVID-19 CHEGA NA ÁFRICA DO SUL

Enviado em 11/05/2020

Como no resto do mundo, a chegada da COVID-19 na África do Sul provocou muita ansiedade. Lá, talvez ainda com mais razão do que em outros países, pela pobreza e condições sanitárias precárias de habitação de uma grande parte de sua população, assim como pela sua alta prevalência de infecção pelo HIV. Boffa *et al* relembram, em carta ao editor do *South African Medical Journal* [1], escrita no Dia Mundial da Tuberculose (24 de março), a importância da tuberculose como uma outra variável a não ser esquecida naquele país nesses tempos de pandemia de COVID-19. Apesar da prevalência de infecção pelo HIV não ser tão alta no Brasil quanto na África do Sul e em outros países africanos, os pontos levantados pelos autores também são relevantes entre nós.

Quando a carta foi escrita a curva epidêmica da COVID-19 estava apenas começando na África do Sul, somente 554 casos confirmados haviam sido notificados, sem nenhum óbito, e a maioria deles eram em indivíduos de 21 a 60 anos que vinham de viagem recente ao exterior. Os autores relembram que grupos de risco para formas graves da COVID-19 já haviam sido identificados na China, incluindo indivíduos idosos (>60 anos de idade) e com comorbidades como doença respiratória crônica, hipertensão arterial e diabetes, mas que a doença causada pelo novo coronavírus ainda não havia sido estudada em países de baixa e média renda endêmicos para o HIV. De acordo com eles a preocupação sobre a epidemia de COVID-19 se instalar num país como a África do Sul, onde cerca de 7,7 milhões de pessoas vivem com HIV, é muito importante, mas não deve ser restrita a esse retrovírus pois além dele existe também a tuberculose.

Em 2019 cerca de 301 000 pessoas desenvolveram tuberculose na África do Sul, a maioria deles (cerca de 60%) coinfectadas pelo HIV. Segundo Boffa *et al* não está claro o que poderá ocorrer quando esses indivíduos forem infectados pelo novo coronavírus mas, independentemente da coinfeção com o HIV, há motivos para o temor de que pacientes com tuberculose ainda não diagnosticada, pacientes com tuberculose por cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, e pacientes com formas disseminadas de tuberculose no início do tratamento com tuberculostáticos possam desenvolver formas graves da COVID-19. Sabe-se, por exemplo, que pacientes com tuberculose pulmonar e uma doença pulmonar associada, como a silicose (doença profissional causada pela inalação de partículas de sílica, observada sobretudo em pessoas que trabalham em mineração), podem apresentar quadros clínicos mais graves. O fato dos sintomas respiratórios da tuberculose pulmonar e da COVID-19 serem semelhantes pode dificultar a suspeita diagnóstica de tuberculose num cenário em que COVID-19 se tornar frequente. Os autores chamam a atenção de que os clínicos não devem se esquecer da tuberculose como diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas respiratórios, seja como diagnóstico único ou associado à COVID-19, em particular em pessoas que vivem com HIV. Também sugerem que pacientes tuberculosos ou com suspeita de tuberculose tenham prioridade para testagem para o novo coronavírus.

O retardo no diagnóstico ou a interrupção do tratamento podem ter consequências desastrosas para os pacientes com tuberculose assim como para a transmissão dessa doença para seus familiares e outros contactantes. A Organização Mundial da Saúde recomenda que pacientes com tuberculose sigam rigorosamente as precauções contra a COVID-19 e que é imprescindível que façam seu tratamento tuberculostático sem interrupção durante a pandemia. É essencial que esses medicamentos para tratamento da tuberculose não faltem, e que o seu uso domici-

liar seja adequadamente monitorado. Mesmo que medidas de autoisolamento sejam sabidamente difíceis de serem implementadas por grande parte das pessoas com maior risco de adquirir tuberculose, em função de suas condições de moradia, deve-se fazer o possível para que elas sejam testadas (para tuberculose e COVID-19), e que sigam as medidas de prevenção de infecção como etiqueta da tosse, lavagem das mãos, e segregação (isolamento) de casos suspeitos e confirmados para evitar a transmissão tanto da tuberculose como da COVID-19. Os autores recomendam que, assim como a disseminação da COVID-19 na população portadora do HIV é uma preocupação legítima, da mesma forma deve-se estar atento durante a pandemia aos indivíduos portadores de tuberculose, sejam eles coinfectedados ou não.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

As evidências atuais mostram que pessoas portadoras de HIV sem comprometimento de sua imunidade celular, seja por estarem numa fase mais inicial da doença, seja por estarem recebendo tratamento antirretroviral, não têm risco maior do que as pessoas não portadoras dessa infecção quanto a desenvolver formas graves de COVID-19. No caso da tuberculose, já foram relatados alguns casos de coinfeção do SARS-CoV-2 com *Mycobacterium tuberculosis*. Pessoas com comprometimento pulmonar com repercussão funcional por sequela de tuberculose ou doença em atividade devem ser encaradas como suscetíveis a formas graves de COVID-19 se infectadas pelo SARS-CoV-2, de maneira análoga a outros portadores de doença pulmonar crônica.

REFERÊNCIA

[1] Boffa J, Mhlaba T, Sulis G, Moyo S, Sifumba Z, Pai M, *et al.* COVID-19 and tuberculosis in South Africa: a dangerous combination. *S. Afr. med. j. (Online)*. 2020 mar. 27;110(5). p. 341-342. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657710/>. DOI: <https://doi.org/10.7196/samj.2020.v110i5.14747>.

15. CASAS DE REPOUSO TÊM GRANDE IMPORTÂNCIA NA TRANSMISSÃO DE COVID-19 NOS ESTADOS UNIDOS

Enviado em 13/05/2020

O epicentro esquecido da pandemia de COVID-19 nos Estados Unidos está nas casas de repouso para idosos e veteranos de guerra, defende Sunil Parikh, um infectologista e professor de epidemiologia da Escola de Saúde Pública de Yale em um artigo de opinião publicado no STAT, *web site* norte-americano de notícias sobre saúde [1]. De acordo com Parikh, embora o foco das notícias sobre a pandemia esteja nos casos e mortes verificados em Nova York e em outras grandes cidades, mais de 40% dos óbitos observados em um terço de 30 estados norte-americanos que tinham dados disponíveis até o final de abril ocorreram nessas instituições de cuidados de longa duração.

Não que isso fosse inesperado. Relatos vindos de outros países e do surto ocorrido entre final de fevereiro e começo de março em uma casa de repouso em King County, no estado de Washington, no qual ocorreram casos de COVID-19 em 81 residentes, 34 funcionários e 14 visitantes, com 23 mortos, já indicavam o que poderia vir pela frente [2]. O que se confirmou, com seguidos surtos e casos em instituições de cuidados de longa duração sendo observados desde então nos estados de Massachusetts, Illinois, e Nova Jersey.

Estudos recentes têm demonstrado a rapidez com que os idosos norte-americanos têm sido afetados, e segundo Parikh já está passando da hora de se priorizar as casas de repouso e outras instituições de cuidados de longa duração para testagem para o novo coronavírus, fornecimento de equipamentos de proteção individual (EPI) e fortalecimento da força de trabalho.

O autor lamenta que enquanto a COVID-19 causa um dano imenso entre os idosos em casas de repouso não exista nos Estados Unidos, no combate a esta pandemia, uma estratégia nacional sobre esse tipo de instituição, ficando o problema para ser resolvido nos níveis local e estadual. De acordo com ele, só no dia 30 de abril foi anunciada pelos serviços Medicare (sistema de seguros de saúde) e Medicaid (programa de saúde social para famílias e indivíduos de baixa renda e recursos limitados) a formação de uma comissão independente para discutir as instituições de cuidados de longa duração, que não se espera que se reúna antes do final de maio.

Parikh participa, junto ao Departamento de Saúde Pública de um estado americano, de teleconferências sobre atualizações e problemas relativos à COVID-19 em instituições de cuidados de longa duração. Nelas ele tem se deparado com perguntas sobre a disponibilidade de testes diagnósticos tanto para os residentes como para os funcionários, e com outras questões vindas dessas instituições querendo saber se os residentes infectados devem ser transferidos para outras instituições dedicadas a pessoas com COVID-19, se essas casas de repouso que fazem tal demanda podem elas mesmas se especializar no cuidados desse tipo de paciente e, nesse caso, de quantos funcionários necessitariam e que tipo de treinamento sobre controle de infecção deveriam receber. Há questões sobre a necessidade de diferentes tipos de EPI para funcionários que desempenham diferentes tarefas, e o que fazer se parte deles adoecer e tiver que ficar afastada do trabalho.

Segundo o autor quase toda a atenção nos EUA vem sendo dada à disponibilidade (ou carência) de respiradores, EPI e testes no país, que são sem dúvida essenciais para a resposta à pandemia. Porém, muito mais atenção teria que estar sendo dada às casas de repouso e outras instituições de cuidados de longa duração, pois é principalmente de lá que estão vindo as pes-

soas que estão ocupando leitos hospitalares e requerendo o uso de respiradores. Se for possível prevenir a infecção dos idosos e funcionários em casas de repouso é de se esperar uma diminuição das hospitalizações e da necessidade de respiradores e suprimentos médicos.

Não pode faltar EPI para quem trabalha em casas de repouso. Igualmente, testes diagnósticos devem estar disponíveis tanto para os residentes como para os funcionários, especialmente quando ocorrer um caso de COVID-19. A administração e os funcionários devem ser treinados sobre como organizar esses locais de forma a separar os residentes que testaram positivo dos que testaram negativo. As casas de repouso que não tiverem casos de COVID-19 também devem receber a mesma atenção quanto a treinamento e triagem de pessoal de forma que se mantenham assim. Um outro ponto lembrado por Parikh é o de que deve-se estudar a possibilidade de dar suporte financeiro aos trabalhadores dessas instituições para que eles não necessitem ter empregos em mais de uma casa de repouso, e assim prevenir o risco da transmissão de COVID-19 de uma para outra.

No Brasil, não tem sido noticiada por enquanto a ocorrência de surtos de COVID-19 em casas de repouso, à exceção de um de 19 casos, com seis óbitos, observado em abril em Hortolândia, no interior do estado de São Paulo [3]. Não obstante, as considerações feitas por Parikh para os Estados Unidos não devem ser ignoradas no Brasil. Aqui, só em São Paulo, segundo dados da Secretaria de Desenvolvimento Social daquele estado, a rede de assistência social aos idosos acolhe 18.203 pessoas e mantém 12.831 funcionários [4].

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

As casas de repouso têm se mostrado como palco de casos, surtos e grande número de óbitos por COVID-19 não só nos Estados Unidos, mas em vários outros países, tanto que idosos institucionalizados foram identificados como grupo prioritário para recebimento de vacinas contra a COVID-19 em vários países, inclusive o Brasil. O risco se estende para os funcionários dessas instituições.

REFERÊNCIAS

- [1] Parikh S. Nursing homes, veterans' homes are national epicenters of Covid-19. *STAT*, 2020 maio 5. Disponível em: <https://www.statnews.com/2020/05/08/nursing-homes-veterans-homes-national-epicenters-covid-19/>.
- [2] McMichael TM, Clark S, Pogojans S, Kay M, Lewis J, Baer A, *et al.* COVID-19 in a long-term care facility. *Morb. mort. wkly. rep. (Online)*. 2020 mar. 27;69(12). p. 339-342. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e1.htm?s_cid=mm6912e1_w. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e1>.
- [3] Machado S. Seis idosos morrem vítimas de covid-19 em casa de repouso no interior de SP. *UOL*. 2020 maio 5. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/cotidiano/ultimas-noticias/2020/05/05/seis-idosos-morrem-vitimas-de-covid-19-em-casa-de-repouso-no-interior-de-sp.htm>.
- [4] Vespa T. SP: asilo “covid zero” adiantou quarentena; faixa etária tem 80% dos casos; *UOL*. 2020 maio 8. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/05/08/covid-chega-a-lares-de-idosos-em-sao-paulo-funcionarios-relatam-desespero.htm>.

16. CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT: AVALIAÇÃO DO RISCO EM ENSAIOS CLÍNICOS

Enviado em 18/05/2020

O cardiologista Michael Gollob, do Serviço de Arritmias do Hospital Geral de Toronto, no Canadá, escreve no *Journal of the American College of Cardiology* [1] sobre o risco, sob a perspectiva de sua especialidade, do uso em ensaios clínicos de determinados medicamentos que prolongam o intervalo QT no eletrocardiograma (ECG). A medida convencional do intervalo QT corresponde à despolarização e repolarização cardíacas. A importância do QT longo se deve à possibilidade da ocorrência, nos pacientes com essa alteração eletrocardiográfica, de *Torsades de Pointes*, que é uma arritmia cardíaca (taquicardia ventricular polimórfica) de alto risco para morte súbita.

O foco da atenção de Gollob está em que durante a pandemia de COVID-19 tem-se observado muitos casos de profissionais de saúde que adquirem essa doença no seu atendimento a pacientes. A tentativa de se encontrar medidas preventivas baseadas em evidências inclui a realização de ensaios clínicos controlados, randomizados, com medicamentos já disponíveis no mercado que tenham suposta atuação contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e que sabidamente prolongam o intervalo QT, como a cloroquina e a hidroxicloroquina. De acordo com ele, até o último dia de abril de 2020 existiam 155 protocolos de ensaios clínicos randomizados propondo o uso de um desses medicamentos, muitos deles para a prevenção da COVID-19 em trabalhadores de saúde assintomáticos. Alguns desses estudos propõem o uso combinado de cloroquina ou hidroxicloroquina com a azitromicina, antibiótico que também tem um potencial de alargamento do intervalo QT e risco de arritmia. Segundo Gollob, nesses estudos espera-se que mais de 85 000 participantes sejam randomizados para o grupo que receberá um desses medicamentos ou sua combinação com a azitromicina e, surpreendentemente, apenas seis pequenos estudos estabelecem critérios de exclusão com base na mensuração do intervalo QTc determinado por ECG de 12 derivações – o intervalo QT corrigido (QTc) é calculado dividindo-se o intervalo QT pela raiz quadrada do intervalo RR, que corresponde à frequência cardíaca. Que risco terão esses participantes de receber esses medicamentos que prolongam o intervalo QT? – pergunta ele.

A maioria das pessoas, muitos profissionais de saúde entre eles, desconhece a existência da chamada síndrome do QT longo, que é uma doença hereditária que tem uma prevalência de 1/2000 na população geral, e que em geral é assintomática e só reconhecida quando a pessoa afetada apresenta uma arritmia cardíaca, muitas vezes fatal, e frequentemente provocada pelo uso de um medicamento. Além das pessoas que apresentam esta síndrome há outras que, não obstante, podem responder à exposição a uma droga que prolonga o intervalo QT com *Torsades de Pointes*. Estas podem chegar a 4% da população, sendo que em descendentes de judeus Ashkenazi a prevalência chega a 5%.

Calculando 4% de 85 000 Gollob chega a 3.400 pessoas que entrarão nesses ensaios clínicos e terão um risco elevado de apresentar um evento cardíaco provocado por uma das drogas a que estarão expostas. Segundo ele, mesmo que a maioria delas sobreviva a tais eventos, é certo esperar que ocorram casos de morte súbita por arritmia cardíaca entre esses participantes de estudos se eles não passarem por triagem e monitoramento por ECG que detecte o prolongamento do intervalo QT.

O autor não expressa dúvidas de que ensaios clínicos com cloroquina ou hidroxiclороquina usados profilaticamente em trabalhadores de saúde, associados ou não à azitromicina, são necessários. Mas lembra que os participantes desses estudos de medicamentos que prolongam o intervalo QT devem ser protegidos. Segundo ele, o mais importante a fazer seria estabelecer nos protocolos dos estudos critério de exclusão com base no intervalo QTc determinado por um ECG em repouso. O risco de arritmias começa a subir para intervalos QTc maiores que 490 milissegundos (ms), e como é de se esperar que os participantes dos estudos apresentem prolongamento do intervalo QTc quando expostos aos medicamentos, ele sugere como razoável como critério de exclusão um valor de QTc em repouso >450 ms.

Tem sido demonstrado que mesmo pessoas saudáveis podem ter um aumento de QTc de 20 a 30 ms quando expostas a determinadas drogas, o que se observa mais comumente em mulheres e em pessoas portadoras de mutações genéticas LQTS. Gollob cita um estudo em pacientes com formas graves de COVID-19 que receberam empiricamente a combinação hidroxiclороquina/azitromicina, 30% dos quais apresentaram aumento do intervalo QTc de mais de 40 ms, sendo que em 11% esse intervalo passou a ser superior a 500 ms. Note-se, porém, que a resposta a esses medicamentos no que diz respeito a esta alteração eletrocardiográfica não pôde ser antecipada na maioria dos indivíduos estudados. Por isso Gollob sugere que o ECG seja repetido no dia 1 do estudo, e intermitentemente a partir daí, devendo o tratamento ser interrompido se o intervalo QTc exceder 480 ms. Esses valores podem ser considerados por alguns como muito conservadores para determinar que um participante tenha que sair do ensaio clínico, mas o autor julga que é preferível pecar por excesso quando o evento adverso temido é a morte súbita.

Por fim, Gollob recomenda que se verifique se os candidatos a participantes de ensaios clínicos com cloroquina ou hidroxiclороquina farão uso de outros medicamentos durante o estudo, e que se evite que eles usem medicação concomitante que possa levar à depleção de eletrólitos ou prolongamento do intervalo QT.

Gollob fala do risco potencial de arritmias e morte súbita associado ao uso profilático de cloroquina ou hidroxiclороquina, associados ou não à azitromicina, em ensaios clínicos sobre prevenção da COVID-19, e demonstra preocupação com o princípio de não causar nenhum dano a esses indivíduos. Semelhante preocupação devem ter os médicos que forem prescrever esses medicamentos para o tratamento de pacientes com quadro clínico suspeito de COVID-19, particularmente se for indicado o seu uso ambulatorial.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O uso da hidroxiclороquina para o tratamento da COVID-19 e, mais tarde, apenas para o chamado tratamento precoce de pessoas com essa doença foi, durante muito meses, assunto polêmico mundialmente por inexistir comprovação de sua eficácia por ensaios clínicos controlados e randomizados. Uma vez concluídos esses estudos, verificou-se que a hidroxiclороquina não traz benefício a esses pacientes, mas no Brasil o uso off label desse medicamento ainda tem sido promovido por muitos médicos e colocado como opção, a critério médico, mesmo pelo Ministério da Saúde.

REFERÊNCIA

[1] Gollob MH. COVID-19, clinical trials and QT-prolonging prophylactic therapy in healthy subjects: first, do no harm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 jun. 30;75(25). p. 3184-3186. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720352281?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.008>.

17. PACIENTES COM COVID-19 QUE TOMAREM CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA TERÃO RISCO DE DESENVOLVER RETINOPATIA?

Enviado em 19/05/2020

O surgimento de evidências em séries de casos de que a cloroquina e a hidroxicloroquina poderiam ter um efeito benéfico no tratamento da COVID-19 provocou, mundialmente, o surgimento de inúmeros protocolos clínicos que objetivam avaliar sua eficácia e segurança para essa indicação, e também sua incorporação empírica a protocolos de tratamento de doentes de formas leves, moderadas ou graves. Por se tratar de drogas antigas, aprovadas e utilizadas ainda hoje para o tratamento de malária por *Plasmodium vivax*, doença reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, a cloroquina e a hidroxicloroquina são conhecidas dos oftalmologistas por sua toxicidade retiniana em alguns pacientes.

Em editorial publicado no número de maio de 2020 da revista *American Journal of Ophthalmology* [1], Michael Marmor, do Departamento de Oftalmologia e do Byers Eye Institute da Universidade de Stanford, nos Estados Unidos, discute as evidências conhecidas da toxicidade retiniana associada à cloroquina e à hidroxicloroquina para responder à pergunta de se deveria haver preocupação, do ponto de vista oftalmológico, com seu uso no tratamento da COVID-19.

Apesar de publicado neste mês de maio, o editorial foi escrito quando o número de estudos clínicos com cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 ainda era pequeno. O autor se admira das altas doses de cloroquina (500 mg duas vezes ao dia) e de hidroxicloroquina (400 mg quatro vezes ao dia), em ambos os casos por um período de 10 dias, preconizadas na China, que diz levantar dúvidas quanto à sua segurança para a retina. De acordo com ele retinopatia é infreqüentemente vista antes de 10 anos de uso desses medicamentos, mas na dose recomendada pela Academia Americana de Oftalmologia (AAO), de <5 mg por kg de peso, 4 a 5 vezes mais baixa do que a utilizada pelos chineses (embora por um curto período de tempo).

Marmor busca, então, na literatura médica, evidências do uso prático de doses altas de cloroquina e hidroxicloroquina. Segundo ele alguns reumatologistas têm preconizado 1200 mg/dia de hidroxicloroquina por seis semanas como dose de ataque para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, sem relato de perda da visão, embora exames oftalmológicos detalhados não tenham sido realizados. Dois outros ensaios clínicos, para o tratamento de mieloma múltiplo e de tumores sólidos utilizaram hidroxicloroquina 1200 mg/dia por 4 a 8 semanas, também sem que tenha havido relato de perda de visão. O único estudo oftalmológico encontrado por Marmor acompanhou 7 pacientes em uso de 1000 mg /dia de hidroxicloroquina para tratamento de carcinoma de pulmão de pequenas células. Esses pacientes fizeram avaliações oftalmológicas a cada 3 meses por 7 a 25 meses. Dois deles apresentaram alterações discretas mas sugestivas na camada elipsoide na região parafoveal à tomografia de coerência óptica (OCT) após 11 e 17 meses de tratamento, e evidência definitiva de toxicidade após 15 e 25 meses. Não foram observados sinais de toxicidade nos outros 5 pacientes. De acordo com os resultados desse pequeno estudo, conclui Marmor, doses muito altas (no caso, por kg de peso, as doses utilizadas foram de 3 a 5 vezes mais altas do que as recomendadas pela AAO) podem de fato levar à toxicidade retiniana, mas apenas quando em uso por muitos meses.

O autor se refere, então, a um primeiro estudo clínico francês para tratamento de COVID-19, no qual foi utilizada a hidroxicloroquina na dose de 600 mg/dia por 10 dias, dose esta cerca de

duas vezes mais alta do que a recomendada pela AAO e que, na sua opinião, não deve oferecer risco de retinopatia quando usada por essa duração.

Marmor recomenda que os oftalmologistas acompanhem o desenrolar dos estudos clínicos e uso prático da cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 levando em consideração o que se conhece até agora sobre dose por kg de peso – e não simplesmente dose – e duração do tratamento como determinantes do risco de retinopatia. Segundo ele, o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina por um período de até duas semanas tem um risco desprezível de levar a retinopatia mesmo em doses 5 a 6 vezes mais altas do que a recomendação usual de 5 mg/kg por dia. Uso contínuo por alguns meses – que poderia ser preconizado para profilaxia, por exemplo em trabalhadores de saúde – teria um risco ainda muito baixo em doses inferiores a 3 ou 4 vezes à dose habitual. Contudo, se o uso se estender por um ano ou mais deve ser seguida a recomendação da AAO de exame oftalmológico anual.

Marmor não considera necessário exame oftalmológico de triagem antes do uso de cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 que forem usar um desses medicamentos por um período de até duas semanas. Seria um procedimento desnecessário em tempos de pandemia quando a demanda por serviços de saúde já é muito alta, e ainda poderia induzir receio infundado nos pacientes. Mas chama a atenção para que, à medida que novos protocolos de tratamento surjam, sempre se pergunte se as doses e duração do uso desses medicamentos poderiam conferir algum risco de retinopatia. De momento, ele considera que risco de retinopatia não deve ser uma preocupação no que diz respeito ao uso de cloroquina ou hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O interesse do editorial de Marmor, quando foi escrito, é que cloroquina e, principalmente, hidroxicloroquina estavam sendo bastante usadas para tratamento *off label* da COVID-19. De acordo com os dados apresentados por ele, nas doses e tempo preconizados, retinopatia não seria problema, a não ser potencialmente no caso de uso profilático prolongado em profissionais de saúde o que, pelo menos no caso do Brasil, nunca foi promovido.

REFERÊNCIA

[1] Marmor MF. COVID-19 and chloroquine/hydroxychloroquine: is there ophthalmological concern? *American Journal of Ophthalmology*. 2020 mar. 25;213. p. a3-a4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247518/>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.028>.

18. HISTÓRIA DE PERDA AGUDA DO OLFATO É ÚTIL PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE COVID-19 NO PRONTO-SOCORRO

Enviado em 20/05/2020

Perda aguda, total (anosmia) ou parcial (hiposmia) do olfato tem sido reconhecida como uma manifestação clínica da COVID-19, podendo ou não ser acompanhada de perda do paladar (ageusia). A utilidade dessa alteração para o diagnóstico clínico da COVID-19, contudo, não tinha ainda sido quantificada. Com esse objetivo, Kai Chua *et al*, do Sengkang General Hospital, um hospital terciário em Cingapura, aplicaram um questionário indagando sobre a presença de anosmia/hiposmia de menos de 14 dias de duração a todos os pacientes que compareceram ao pronto-socorro daquele hospital apresentando sintomas respiratórios e naqueles que preencheram os critérios de caso suspeito ou caso sujeito a vigilância adotados pelo Ministério da Saúde local. Este estudo foi conduzido entre 23 de março e 4 de abril de 2020, e todos os pacientes realizaram um teste de PCR para SARS-CoV-2 em material colhido da orofaringe. Foram excluídos do estudo os pacientes com perda de olfato pré-existente e aqueles que, por problema cognitivo de base, não podiam dar esta informação de forma confiável.

Um total de 717 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 42 tiveram PCR positivo para SARS-CoV-2. Destes, 7 relataram hiposmia (3) ou anosmia (4). Apenas um deles apresentou anosmia como manifestação isolada de doença, enquanto os demais apresentaram também sintomas respiratórios. Entre os 686 pacientes que tiveram PCR negativo, 22 apresentaram perda aguda do olfato (8 deles com hiposmia e 14 com anosmia), apenas um deles como manifestação isolada. Perda aguda de olfato como indicador de diagnóstico de COVID-19 apresentou uma sensibilidade (verdadeiros positivos entre os que tiveram PCR positivo) de 22,6% e uma especificidade (verdadeiros negativos entre os que tiveram PCR negativo) de 96,8%. Nesta coorte, na qual a prevalência de COVID-19 foi de 5,9%, o valor preditivo positivo (verdadeiros positivos entre os que apresentaram anosmia/hiposmia) da perda aguda de olfato para o diagnóstico de COVID-19 foi de 24,1%, e o valor preditivo negativo (verdadeiros negativos entre os que não apresentaram perda de olfato) foi de 96,5%.

Segundo os autores este é o primeiro estudo que analisa prospectivamente uma coorte de pacientes com suspeita de COVID-19 (cujo diagnóstico foi confirmado ou descartado por PCR em *swab* de orofaringe) nos quais se investigou de forma sistemática se apresentavam ou não quadro agudo de hiposmia ou anosmia quando procuraram o pronto-socorro. A prevalência desses sintomas confirma achados de outros estudos já publicados anteriormente. Kai Chua *et al* reconhecem que o estudo teria sido mais robusto se tivesse sido feita avaliação objetiva do olfato – o que não foi possível por motivos operacionais – ao invés da informação a respeito da presença de hiposmia ou anosmia ter sido obtida apenas por informação prestada pelos pacientes. Os autores também explicam que não pôde ser feita avaliação prospectiva da perda de olfato relatada pelos 29 pacientes com ou sem COVID-19 já que o interesse do estudo não era esse.

A partir de 15 de abril de 2020 a definição de caso suspeito do Ministério da Saúde de Cingapura passou a incluir a presença de anosmia, decisão que é corroborada pelos achados deste estudo. Segundo os autores a alta especificidade da presença do sintoma é útil para tomadas de decisão no manejo de casos suspeitos de COVID-19 no pronto-socorro quando não há testes diagnósticos disponíveis ou enquanto se aguarda os resultados.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Estudo simples, em que a coleta de dados for feita em apenas duas semanas, e que forneceu informações que levaram a anosmia a ser incluída na definição de caso suspeito de COVID-19 em Cingapura. Note-se que a especificidade desse sintoma foi alta, mas a sensibilidade baixa, já que a anosmia também é observada em outras infecções respiratórias agudas. Como a prevalência de COVID-19 foi baixa, também o foi o valor preditivo positivo, que é de grande interesse para o diagnóstico clínico. O valor preditivo negativo alto, por outro lado, indica que se o doente não apresentar anosmia o diagnóstico de COVID-19 é pouco provável numa situação de baixa prevalência desta doença.

REFERÊNCIA

[1] Chua AJ, Charn TC, Chan EC, Loh J. Acute olfactory loss is specific for Covid-19 at the Emergency Department. *Annals emerg. med. (Online)*. 2020 maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410763/>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.05.015>.

19. TESTES RÁPIDOS PARA DETECÇÃO DE ANTÍGENO BUSCAM ESPAÇO PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19

Enviado em 26/05/2020

Dependendo da fase da doença, a COVID-19 pode ser diagnosticada por diferentes testes laboratoriais. Adequado para o diagnóstico principalmente na primeira semana a contar do início do aparecimento dos sintomas é o RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), que detecta a presença do RNA do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em *swab* de orofaringe e/ou nasofaringe. Diversos testes sorológicos (ELISA, quimioluminescência) feitos em laboratório ou no próprio local de atendimento (imunocromatografia, popularmente conhecido no Brasil como “teste rápido”) detectam anticorpos das classes IgM e IgG contra o novo coronavírus e são adequados para o diagnóstico a partir da segunda semana depois do início dos sintomas.

Pouco se tem falado sobre um outro tipo de teste, já disponível no Brasil embora tenha tido utilização limitada entre nós, que é a detecção de antígeno (proteínas do vírus) do SARS-CoV-2 na saliva ou em material colhido por *swab* de orofaringe e/ou nasofaringe, e que é uma alternativa ao RT-PCR. Esse tipo de teste é objeto de matéria recém-publicada na seção *News* da revista *Science* pelo jornalista Robert Service, que entrevista diversos cientistas e executivos envolvidos no seu desenvolvimento [1].

Discutindo a situação da pandemia de COVID-19 nos Estados Unidos o autor parte do princípio de que, embora estejam sendo feitos cerca de 400.000 testes diariamente naquele país, seria necessário testar um número muito maior de pessoas para que possa haver uma volta segura ao trabalho e à escola, e que se possa identificar precocemente novos surtos a tempo de impedir que eles se espalhem. Segundo alguns, no mínimo 900.000 pessoas por dia, mas segundo outros uma boa parcela da população norte-americana, que é de 330 milhões, teria que ser testada diariamente.

Não será possível realizar tantos testes por dia por RT-PCR, daí o interesse pelos testes de detecção de antígeno. Esses testes são em geral baratos, dão resultado em minutos e, como o RT-PCR, revelam infecção ativa. Existem vários testes para detecção de antígeno disponíveis no mercado norte-americano para diagnóstico de outras doenças como gripe, HIV e tuberculose, mas até a publicação da matéria apenas um teste para SARS-CoV-2 havia recebido autorização de uso de emergência pela agência reguladora, FDA – no Brasil existem dois registrados pela Anvisa, de origem chinesa. Apesar das vantagens apontadas acima, os testes de detecção de antígenos têm como desvantagem uma baixa acurácia quando comparados com o RT-PCR.

As grandes vantagens da simplicidade de execução e leitura rápida geralmente visual conferidas pelos testes de detecção de antígeno são o desafio para o seu desenvolvimento, comparado por um dos entrevistados como a transformação de todo um laboratório – que se requer para a realização de um RT-PCR – numa simples tirinha de teste. São dois os grandes desafios: 1) encontrar os anticorpos corretos para um único antígeno, como a proteína da espícula (*spike*) utilizada pelo vírus para entrar nas células, que não tenham reação cruzada com os outros quatro coronavírus circulantes, que causam quadros respiratórios leves, ou com outros vírus, e 2) detectar pequenas quantidades de antígeno, o que é dificultado se a coleta de material não for feita de maneira adequada, e pela própria execução do teste quando ele exige diluição do material colhido pelo *swab*. Este segundo desafio faz com que a sensibilidade (resultados verdadeiro positivos entre pessoas testadas que realmente foram infectadas pelo novo coronavírus) de

testes para detecção de antígeno seja variável, mas possa ser tão baixa quanto 50%. O aperfeiçoamento dos testes, incluindo o desenvolvimento de procedimento que prescindia da diluição do material colhido pelo *swab* pode aumentar a sua sensibilidade para 90%, o que ainda estaria abaixo dos 98% observados com o RT-PCR, e que ainda implicaria na ocorrência de 10% de falsos negativos.

Porém, as vantagens dos testes rápidos para detecção de antígeno não são desprezíveis, por não requererem equipamento e insumos de alto custo para sua execução, por poder ser executados no local de atendimento, mesmo empresas e escolas, e por ser de execução fácil que não requer treinamento especializado. Tal agilidade permite que as pessoas que testarem positivo sejam rapidamente isoladas, evitando que infectem outras pessoas. Mesmo se a sensibilidade do teste for de 90%, os testes podem ser repetidos nos dias subsequentes, aumentando a probabilidade de detecção dos 10% inicialmente falso negativos. A possibilidade da produção em larga escala desses testes é também uma grande vantagem, assim como o fato de não requererem reagentes adicionais para sua execução, como acontece com os testes PCR.

As empresas que estão desenvolvendo testes para detecção de antígeno para diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus nos Estados Unidos prometem a produção de dezenas de milhões de testes, que poderão custar por volta de 1 dólar americano cada. Por esse motivo espera-se que eles tenham grande demanda dos países em desenvolvimento.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A demanda por testes rápidos para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 vem crescendo, pelas vantagens que eles conferem, mas no Brasil esse crescimento não tem sido muito grande, em parte talvez porque aqui o uso de testes diagnóstico para rastreamento de contatos nunca tenha sido implementado em larga escala.

REFERÊNCIA

[1] Service RF. Coronavirus antigen tests: quick and cheap, but too often wrong? Tests that detect coronavirus proteins raise hopes of widespread daily screening. *Science*. 2020 maio 22. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/coronavirus-antigen-tests-quick-and-cheap-too-often-wrong>. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc9586>.

20. A IMPORTÂNCIA DA CARGA VIRAL E DA DOSE INFECCIOSA DO NOVO CORONAVÍRUS NA TRANSMISSÃO DA COVID-19

Enviado em 28/05/2020

Nas discussões sobre a COVID-19 no Brasil pouca atenção tem sido dada aos conceitos de carga viral e de dose infecciosa. [Marta Gaglia](#) e [Seema Lakdawala](#), em matéria publicada no sítio eletrônico *The Conversation* [1], e Linda Geddes, no *New Scientist* [2], definem estes conceitos e discutem sua importância na COVID-19.

Dose infecciosa é o número médio de partículas virais necessário para transmitir uma infecção. Essa quantidade pode ser muito pequena, como 10 partículas de vírus, no caso dos vírus da gripe, ou muito grande, na ordem de vários milhares, no caso de outros vírus. No caso do novo coronavírus (SARS-CoV-2), embora seja evidente que a COVID-19 seja muito contagiosa, ainda não se sabe se isso se dá porque a dose infecciosa é baixa (estaria entre poucas centenas ou alguns milhares de partículas virais) ou porque as pessoas infectadas eliminam grandes quantidades de vírus.

O termo carga viral tem a ver com o número de partículas virais que um indivíduo carrega e elimina no ambiente. A carga viral reflete a multiplicação do vírus no indivíduo infectado, e no caso da COVID-19 é estimado pela quantidade de RNA viral detectada no material colhido por um *swab* de oro/nasofaringe.

Edward Parker, da London School of Hygiene and Tropical Medicine, citado pela matéria do *New Scientist*, explica com uma analogia a diferença entre carga viral, que ele compara a uma fogueira, e dose infecciosa, que seria a fagulha que espalha o fogo.

Não está claro no caso do SARS-CoV-2 se há uma correlação entre carga viral elevada e risco de insuficiência respiratória grave. Gaglia & Lakdawala citam dois estudos nos quais se observou que em indivíduos com pneumonia grave por COVID-19 a carga viral, em média, estava mais elevada na admissão ao hospital do que em outros pacientes com formas menos graves da doença, e que esses valores elevados permaneceram assim por mais tempo. A diferença em termos absolutos, contudo, não foi grande, e foram observados indivíduos com carga viral semelhante classificados como casos leves ou moderados. Em outros estudos foram observados indivíduos assintomáticos com carga viral semelhante a pacientes com manifestações clínicas de doença. Em resumo, não se demonstrou que carga viral seja um bom indicador de prognóstico da doença.

Pacientes com carga viral elevada em suas vias aéreas eliminam maior quantidade de vírus quando tosse, espirram ou mesmo respiram, muito embora haja bastante variação individual. Tem-se demonstrado que a carga viral é mais elevada no momento do diagnóstico, o que sugere que as pessoas infectadas transmitem melhor o vírus no início de sua doença, quando ainda estão relativamente bem e possivelmente têm contato com um número maior de pessoas suscetíveis a ele.

Conhecer dose infecciosa e carga viral do SARS-CoV-2 é importante para que se compreenda bem a transmissão desse vírus e a história natural da COVID-19. Do ponto de vista prático permanece a orientação de que as pessoas devem adotar medidas para reduzir a exposição a qualquer quantidade de vírus pelas práticas de distanciamento social, redução de contato com grupos de pessoas em espaços fechados, uso de máscaras faciais e, pelo maior tempo possível, permanecer em casa.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Distinção importante entre termos que têm significado e importância bastante distintos. Quando se compreende o que é dose infecciosa fica clara a importância do distanciamento social e do uso de máscaras para se prevenir a transmissão do SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

[1] Gaglia M, Lakdawala S. What we do and do not know about COVID-19's infectious dose and viral load. *The Conversation*. 2020 abr. 14. Disponível em: <https://theconversation.com/what-we-do-and-do-not-know-about-covid-19s-infectious-dose-and-viral-load-135991>.

[2] Geddes L. Does a high viral load or infectious dose make covid-19 worse? *New Scientist*. 2020 mar. 27. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/2238819-does-a-high-viral-load-or-infectious-dose-make-covid-19-worse>.

21. EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA NORTE-AMERICANA NO CUIDADO DE ADULTOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 02/06/2020

Em uma nova seção intitulada “Notas sobre COVID-19”, a revista médica norte-americana *New England Journal of Medicine* publicou, em 15 de maio de 2020, a interessante experiência de adaptação de uma unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica para o cuidado intensivo de adultos durante a pandemia de COVID-19, em um hospital da cidade de Boston, nos Estados Unidos [1].

No início de abril de 2020, dada a baixa procura de leitos de terapia intensiva para crianças durante a pandemia, aliada à alta demanda de leitos para adultos, a direção do MassGeneral Hospital for Children (MGHfC) optou por transformar temporariamente sua UTI pediátrica de 14 leitos em UTI de adultos, em comum acordo com outras UTI pediátricas do estado de Massachusetts, onde a ocupação de leitos também era baixa. Essa decisão foi tomada após cerca de um mês de discussões entre esses hospitais envolvendo os aspectos práticos de tal medida, particularmente ligados à cobertura dos pacientes por diferentes seguradoras, que foram resolvidos por acordos entre as administrações desses nosocômios, que transpuseram os diversos entraves burocráticos colocados inicialmente.

Não houve resistência dos pais das duas crianças então internadas na UTI pediátrica do MGHfC em autorizar a sua transferência para outras UTIs pediátricas, o que os autores do artigo atribuem à sua preocupação com a possibilidade de os filhos adquirirem COVID-19 nosocomial. Pediatras do MGHfC que cuidavam de crianças com câncer e outras doenças crônicas graves se satisfizeram com arranjos previstos para os cuidados desses pacientes por profissionais especializados em outros hospitais, caso houvesse necessidade.

A decisão principal a ser tomada de início foi quanto a manter a equipe de profissionais de saúde da própria UTI pediátrica ou substituí-los por outros treinados para o tratamento intensivo de adultos. Prevaleceu a primeira alternativa, mas ficou claro que médicos e enfermeiros da UTI pediátrica não tinham todo o conhecimento e habilidades necessários para o cuidado dos adultos e, embora fossem mantidos como responsáveis pelo atendimento e cuidados por esses pacientes, houve necessidade do apoio de dois médicos intensivistas de adultos, um deles residente, para revisão dos planos dos pacientes a cada doze horas.

A decisão de manter a equipe foi avaliada pelos três autores (dois médicos e uma enfermeira) como positiva, embora dúvidas sobre sua correção tivessem surgido no início. A UTI teve seus 14 leitos ocupados ao fim de uma semana, e ao final do mês já haviam sido tratados 25 pacientes, a maioria dos quais com COVID-19. Vinte pacientes receberam alta da UTI, e houve 1 óbito. Os autores atribuem esses bons resultados à manutenção da equipe original da unidade. No final de abril a UTI voltou a receber pacientes pediátricos, mas mantinha, até quando foi redigido o artigo, a admissão de adultos. Do ponto de vista profissional a experiência tem sido considerada engrandecedora pelos profissionais de saúde envolvidos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Experiência semelhante, mas em escala maior, foi relatada no Reino Unido em artigo publicado *online* em 28/01/2021 [2]. A medida foi considerada como necessária pelos britânicos, e também foi avaliada como positiva.

REFERÊNCIAS

[1] Yager PH, Whalen KA, Cummings BM. Repurposing a pediatric ICU for adults. *New Engl. j. med. (Online)*. 2020 maio 28;382. p. 80. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2014819>. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2014819>.

[2] Sinha R, Aramburo A, Deep A, Bould E-J, Buckley HL, Draper ES, *et al.* Caring for critically ill adults in paediatric intensive care units in England during the COVID-19 pandemic: planning, implementation and lessons for the future. *Archives of Disease in Childhood*. 2021 jan. 28. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/106/6/548.full.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320962>.

22. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA A VOLTA AO TRABALHO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 03/06/2020

A experiência de um médico norte-americano na atenção básica à saúde em orientar uma imigrante idosa e diabética que trabalhava na limpeza de uma casa de repouso sobre as medidas que ela deveria tomar para se proteger do novo coronavírus (SARS-CoV-2), incluindo o uso de equipamento de proteção individual (EPI), não foi bem-sucedida. Um mês depois da consulta ela faleceu de COVID-19 numa unidade de terapia intensiva (UTI). O médico diz não se recordar de haver discutido com ela se seria seguro ela continuar trabalhando, já que ela tinha dois fatores de risco de desenvolver forma grave da doença e trabalhava em local onde poderia se expor ao vírus durante suas atividades ocupacionais.

Em um artigo publicado na seção “Perspectivas” do *New England Journal of Medicine* [1], este médico, Marc Larochelle, chama a atenção para o fato de que pessoas idosas e com doenças crônicas como diabetes, hipertensão ou obesidade têm risco mais alto de morte por COVID-19 do que a população em geral, dando alguns exemplos numéricos nos quais se baseia para afirmar que em sua paciente idosa e diabética esse risco seria mais de 20 vezes maior do que em uma pessoa com menos de 50 anos e sem doença crônica. Larochelle afirma que as regras de isolamento social e confinamento permitem a execução dos trabalhos considerados essenciais, mas que não há orientação clara sobre a proteção de trabalhadores de ocupações essenciais que pertençam a grupos de risco.

Segundo dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, pelo menos 11% das infecções pelo novo coronavírus ocorrem em profissionais de saúde. Também têm sido observadas frequentes infecções em profissionais cujas atividades dificultam que se mantenha o distanciamento social indicado, como é o caso dos agentes penitenciários, entre outros. De acordo com o autor, se o risco ocupacional de uma pessoa adquirir uma doença como a COVID-19 se aproximar dos 10%, e seu risco de morte uma vez infectada também for de 10%, então seu risco ocupacional de morte será de 1%, o que é 10 vezes mais alto do que o risco anual de morte ocupacional em pescadores comerciais, que é o mais alto dos Estados Unidos.

Larochelle argumenta que uma estratégia de proteção desses trabalhadores deve levar em conta pelo menos três componentes: uma estrutura para aconselhamento de pacientes quanto ao risco associado ao trabalho, uma mudança urgente na política de proteção financeira de quem não possa trabalhar, e um plano baseado em dados de reentrada segura na força de trabalho.

O autor propõe uma forma de aconselhamento de pacientes quanto a continuar ou não a trabalhar durante a pandemia que se baseia no seu risco ocupacional de aquisição do novo coronavírus, e no seu risco de morte se infectados.

O risco ocupacional se baseia em diretrizes da Administração de Segurança e Saúde Ocupacional (*Occupational Safety and Health Administration* – OSHA, órgão do Departamento de Trabalho dos Estados Unidos) que propõem a classificação de risco de aquisição de SARS-CoV-2 em alto, médio ou baixo, dependendo do contato potencial com pessoas que possam ou não estar transmitindo o vírus. Riscos alto e médio envolveriam contato, respectivamente, com pessoas sabidamente portadoras do novo coronavírus (por exemplo, profissionais de saúde que trabalham em UTI), ou com pessoas sobre as quais se desconhece essa informação. Risco leve seria trabalhar em casa ou com distanciamento físico rígido.

O risco de morte também é dividido em alto, médio e baixo, dependendo da idade da pessoa e da presença de condições crônicas de alto risco identificadas pelo CDC. Pacientes de alto risco seriam os idosos ou os de meia-idade portadores de condição de alto risco. Risco médio teriam pessoas de meia-idade ou pessoas mais jovens portadoras de fatores de alto risco, enquanto risco baixo se aplicaria a pessoas mais jovens que não apresentem tais fatores.

De acordo com Larochelle, no caso de indivíduos classificados como portadores de alto risco tanto para aquisição do novo coronavírus como de risco de morte caso adquiram COVID-19 deve-se aconselhar a interrupção do trabalho. Para aqueles com as combinações de risco alto de infecção e risco médio de morte, ou risco médio de infecção e risco alto de morte, médico e paciente devem discutir os riscos individuais e oportunidades para se diminuir a exposição, e o afastamento do trabalho deve ser incluído como uma alternativa a ser considerada. Nas demais combinações entre riscos médios ou baixos de aquisição do SARS-CoV-2 ou morte por COVID-19 as pessoas devem ser orientadas para usar máscaras faciais quando fora de casa, praticar as medidas recomendadas de higiene das mãos e, quando apropriado, utilizar EPI. Na sua orientação os médicos devem também levar em conta a existência de contatos domiciliares que possam ter risco elevado de morte por COVID-19.

O autor também reconhece que muitas pessoas não têm condições de parar de trabalhar sem que recebam suporte financeiro. Comenta a situação dos trabalhadores norte-americanos, que inclui entre os menos privilegiados uma porcentagem desproporcionalmente alta de minorias. Segundo ele, no estado de Massachusetts receber orientação médica para quarentena é aceito como justificativa para afastamento do trabalho e recebimento de auxílio-desemprego. Larochelle sugere que congressistas apresentem projetos de lei para aplicação durante o período de pandemia de incentivos para que empregadores possam dar melhores opções para trabalhadores de alto risco, incluindo licenças remuneradas. Tais licenças poderiam ser concedidas não só para trabalhadores em situações de risco, mas também contempladas nos casos de familiares com risco elevado de morte por COVID-19 que convivam na mesma casa.

Por fim, Larochelle identifica a necessidade de um plano para a reentrada no mercado de trabalho das pessoas com risco individual e ocupacional de COVID-19. Quando chegou o momento da reabertura das economias milhões de trabalhadores de atividades não essenciais se juntarão aos que continuaram com seus trabalhos essenciais, aumentando o risco de transmissão ocupacional do novo coronavírus. Larochelle conclui que é um dever moral da sociedade prover uma rede de segurança financeira para empregados vulneráveis até que se tenha certeza da segurança nos locais de trabalho. Lembra ele que nada mais pode ser feito para sua paciente idosa e diabética que trabalhava numa casa de repouso, mas que ainda é tempo para que pessoas em situação análoga possam ter uma oportunidade melhor.

REFERÊNCIA

[1] Larochelle MR. “Is it safe for me to go to work?”: risk stratification for workers during the Covid-19 pandemic. *New Engl. j. med. (Online)*. 2020 jul. 30. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2013413>. DOI: 10.1056/NEJMp2013413.

23. ESTUDO OBSERVACIONAL CHINÊS MOSTRA ASSOCIAÇÃO DE MORTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES COM COVID-19, MAS NÃO COM O USO DE INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Enviado em 10/06/2020

Hipertensão arterial tem sido identificada como um fator de risco de morte em pacientes com COVID-19 desde o início da pandemia. Estudos iniciais mostraram um risco relativo de morte em hipertensos com COVID-19 que variou de 1,70 a 3,05, mas essas estimativas não foram ajustadas por fatores de confundimento, como idade.

Sabe-se que o receptor para a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que está expresso em diversos tecidos, é necessário para a entrada do novo coronavírus (SARS-CoV-2) nas células. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são dois tipos de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) muito utilizados na prática médica para tratamento de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Estudos em animais e humanos indicam que a expressão de ECA-2 pode estar aumentada após o uso de ISRAA. Tem sido muito questionado se o uso de IECA ou BRA poderia aumentar o risco de morte em hipertensos e outros usuários desses medicamentos com COVID-19, e para tentar responder essa pergunta foi realizado um estudo observacional retrospectivo, conduzido no Huo Shen Shan Hospital, um hospital dedicado apenas ao atendimento de pacientes com COVID-19, em Wuhan, na China.

Gao *et al*, em artigo publicado no *European Heart Journal* [1], relatam os achados de 2877 pacientes consecutivos lá hospitalizados entre 5 de fevereiro e 15 de março de 2020. O principal desfecho do estudo foi óbito por todas as causas durante a hospitalização. Hipertensão arterial foi considerada presente se tal diagnóstico tivesse sido dado para o paciente anteriormente à infecção pelo novo coronavírus. O regime de tratamento anti-hipertensivo não mudou, em princípio, durante a internação, mas sua suspensão ou alteração ficou a critério do médico. Os pacientes que requereram tratamento anti-hipertensivo durante a hospitalização e os que haviam interrompido sua medicação antes da internação foram tratados com bloqueadores de canal de cálcio ou diuréticos.

Dos 2877 pacientes incluídos no estudo, 850 (29.5%) tinham história de hipertensão arterial, sendo estes, comparados com os demais, mais velhos, com maior frequência de história de diabetes, angina, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e revascularização, e de uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos. Dos pacientes hipertensos, 83,5% (710/850) faziam uso de anti-hipertensivo. Os subgrupos de hipertensos tratados ou não tratados eram comparáveis entre si, inclusive quanto à pressão arterial à admissão, exceto que os que usavam anti-hipertensivos também usavam, com maior frequência, antidiabéticos orais. Entre os hipertensos tratados, 183 (25,7%) recebiam ISRAA, enquanto os demais recebiam beta bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio ou diuréticos.

Pacientes hipertensos, quando comparados com os sem hipertensão, tiveram um risco relativo de morte, estimado pelo *hazard ratio* (HR), duas vezes mais alto – 4,0% vs. 1,1%, HR ajustado por variáveis de confundimento de 2,12 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,17 a 3,82, $p = 0,013$). Entre os pacientes hipertensos, os que não faziam uso de anti-hipertensivo ($n = 140$) tiveram um risco de morte maior do que os que faziam tratamento (730) – 7.9% vs. 3.2%, HR

ajustado 2,17, IC 95%: 1,03 a 4,57, $p = 0.041$. Já quando se comparou os usuários de ISRAA com os usuários de outros anti-hipertensivos, não houve diferença entre as porcentagens de mortes – 4/183 vs. 19/527, HR ajustado 0,85, $p = 0,774$. Contudo, uma meta-análise adicional desses dados e de outros três estudos chineses revelou que os usuários de ISRAA tiveram tendência a um risco de morte mais baixo – risco relativo de 0.65 (IC 95% 0,45 a 0,94, $p = 0.02$).

Este estudo demonstrou que a hipertensão arterial está associada com um risco aumentado de morte em pacientes com COVID-19, independentemente de outros cofatores, como idade. Para os hipertensos, não tomar medicação anti-hipertensiva ou descontinuar o tratamento também implicou em risco aumentado de morte. Este estudo não detectou nenhum perigo associado ao uso de ISRAA em pacientes infectados pelo novo coronavírus, e a meta-análise sugeriu inclusive que esses anti-hipertensivos possam ter um efeito protetor quanto ao risco de morte em pacientes com COVID-19 quando comparados com outros anti-hipertensivos.

Os autores reconhecem algumas limitações desse estudo retrospectivo, inclusive a impossibilidade de controle completo das variáveis de confundimento, e o número relativamente pequeno de pacientes em uso de ISRAA a despeito do número elevado de pacientes incluídos no estudo. Apesar dessas limitações o achado de que o uso de ISRAA não foi associado a risco de morte nos pacientes com COVID-19 tem importância prática dada a alta prevalência de hipertensão arterial na população em geral, e ao fato de esses anti-hipertensivos serem muito usados na prática.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

As mensagens principais deste estudo continuam válidas e devem ser bem entendidas pelas pessoas portadoras de hipertensão arterial: 1) se você for portador de hipertensão arterial tem mais risco de morrer de COVID-19, se adquirir a doença, do que a população de não hipertensos; 2) entre os hipertensos, quem está com a pressão controlada morre menos de COVID-19 do que quem não está usando medicação anti-hipertensiva; 3) se o seu médico considerar que você deve tratar sua hipertensão com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador dos receptores da angiotensina, não há problema, pois o uso desses medicamentos não aumenta sua probabilidade de morrer de COVID-19, muito pelo contrário.

REFERÊNCIA

[1] Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, *et al.* Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur. heart j. (Online)*. 2020 jun. 7;41(22). p. 2058-2066. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498076/>. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>.

24. OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA FORMAS GRAVES DE COVID-19, E O PAPEL DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS

Enviado em 12/06/2020

Já há bastante evidência apontando a obesidade como um fator de risco independente para formas graves e morte por COVID-19. Em editorial publicado *online* na revista britânica *BMJ* em 10 de junho de 2020 [1], Tan *et al* fazem uma breve revisão das evidências dessa associação antes de abordar o ponto de maior interesse para eles, que é o do papel da indústria de alimentos nessa história.

Os autores destacam dois estudos realizados no Reino Unido: um estudo de uma coorte de 428 225 pessoas, das quais 340 foram internadas com diagnóstico confirmado de COVID-19, 44% delas com sobrepeso e 34% obesas, e outro estudo de ligação de registros (*record linkage*) de saúde de 17,4 milhões de indivíduos e 5683 óbitos por COVID-19, 29% dos quais com sobrepeso e 33% obesos. Ambos mostraram uma relação de dose-resposta entre excesso de peso e gravidade da COVID-19, sendo que no estudo de coorte o risco relativo de forma grave de COVID-19, ajustado por fatores de confundimento (idade, sexo, raça e classe social), foi de 1,44 (intervalo de confiança de 95% [IC95]: 1,08 a 1,92) para sobrepeso e de 1,97 (IC95: 1,46 a 2,65) para obesidade, em comparação com não obesos. No segundo estudo o risco relativo ajustado, estimado pelo *hazard ratio*, foi de 1,27 (IC95: 1,18 a 1,36) para a primeira categoria de obesidade (índice de massa corpórea [IMC] de 30 a 34,9), e de 2,27 (IC95: 1,99 a 2,58) para os mais obesos (IMC >40). Estudos menores realizados em outras partes do mundo confirmaram esses achados.

Tem-se tentado explicar a relação entre obesidade e COVID-19 por vários mecanismos. Sabe-se que os obesos têm uma grande quantidade de enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2 ou ACE-2), utilizada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) para entrar nas células, embora não se saiba se há uma expressão maior de ECA-2 nos adipócitos ou se isso se deve à existência de um maior número de adipócitos. De uma forma ou de outra, o tecido adiposo de pessoas obesas pode ser um reservatório do vírus. Uma segunda explicação seria uma alteração na resposta imune, já demonstrada em obesos com gripe, que acarretaria numa maior probabilidade de ocorrência de tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19. Além disso, a obesidade leva a uma maior resistência nas vias aéreas e maior dificuldade para a expansão dos pulmões, o que dificulta a ventilação dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva.

Segundo os autores, em 2016 estimava-se mais de 1,9 bilhão de adultos no mundo com sobrepeso ou obesos. A prevalência de sobrepeso e obesidade é de 65 a 70% no Reino Unido e nos Estados Unidos, sendo a obesidade uma causa importante de hipertensão arterial, diabetes tipo 2, doença cardíaca, acidente vascular cerebral e câncer.

Tan *et al* consideram que a obesidade é também uma pandemia, que resulta do que eles chamam de um ambiente alimentar que quase impossibilita que não se consuma calorias em excesso. A culpa eles atribuem à indústria de alimentos e sua produção e promoção do consumo de bebidas baratas ricas em açúcar e comidas ultraprocessadas ricas em sal, açúcar e gordura saturada. Também não isentam de culpa os governos que, segundo eles, praticamente têm como único sucesso a taxaço de bebidas ricas em açúcar e que, portanto, não fizeram o suficiente. E colocam na conta de ambos não só a dita pandemia de obesidade, mas também a gravidade da COVID-19 nos obesos e suas consequências devastadoras.

Os autores advogam que a constatação das mortes por COVID-19 causadas pela obesidade deva servir de estímulo para se intensificar o controle da promoção de alimentos não saudáveis por parte da indústria de alimentos, e para uma ação mais contundente dos governos para diminuir o consumo desses alimentos pela população.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um aspecto adicional à questão da obesidade na pandemia de COVID-19 é o do ganho de peso observado durante os períodos de confinamento (*lockdown*), que tem a ver com a redução de atividades físicas – ver, por exemplo, estudo em jovens, na China [2], e com o excesso de consumo de alimentos, como descrito no editorial do BMJ.

REFERÊNCIAS

[1] Tan M, He FJ, MacGregor GA. Obesity and covid-19: the role of the food industry. *The BMJ*. 2020 jun. 10;369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2237>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2237>.

[2] Jia P, Zhang L, Yu W, Yu B, Liu M, Zhang D, *et al.* Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS). *International Journal of Obesity*. 2020 dez. 4;45. p. 695-699. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-020-00710-4>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00710-4>.

25. COVID-19: OPORTUNIDADES E DESAFIOS PARA A SAÚDE PRISIONAL

Enviado em 16/06/2020

Crowley *et al* publicaram, em 10 de junho de 2020, no *BJGP Open* [1], revista dirigida a médicos generalistas, uma análise sobre a COVID-19 no sistema prisional de maneira geral, mas com foco na República da Irlanda, a julgar pela procedência de quatro dos cinco autores. Eles propõem que a pandemia de COVID-19 deva ser encarada como uma oportunidade para se discutir e melhorar o sistema prisional, e apontam uma série de desafios a serem transpostos para se atingir tal propósito.

Os riscos e desafios de se enfrentar a COVID-19 em unidades prisionais são, segundo eles, bem conhecidos: ambientes prisionais superpopulados, má condição de saúde dos prisioneiros, má qualidade dos serviços de saúde oferecidos, alta prevalência de doenças transmissíveis, e impossibilidade de adequação às regras de distanciamento social e higiene das mãos. Não tem sido dada atenção, porém, às oportunidades trazidas pela pandemia que podem ser aproveitadas para o enfrentamento da própria COVID-19 e de outras doenças dentro do sistema prisional.

Os autores chamam atenção para o fato de que a maioria da população carcerária (estimada em 11 milhões no mundo todo) é constituída por jovens do sexo masculino, que não são um grupo considerado de risco para desenvolver formas graves de COVID-19. De acordo com eles, a vida na prisão se baseia em estrutura e rotina, que podem ser vistos como fatores que podem ser aproveitados para um manuseio efetivo de surtos de doenças transmissíveis. A entrada do preso no sistema prisional é uma oportunidade para a triagem de infecções, o que já tem sido feito na prática no caso de HIV, hepatite B e hepatite C. Triagem de presos para infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) também pode ser feita através de testes para detecção de RNA em material colhido por *swab* de oro/nasofaringe. Crowley *et al* vão além, sugerindo que o encarceramento deveria ser utilizado também para triagem – e, quando possível, de tratamento – de outras doenças transmissíveis, doenças mentais e uso de drogas psicoativas. O período de encarceramento também pode ser utilizado para promoção da saúde e prevenção de doenças. Nas unidades prisionais podem ser feitas vacinações que, futuramente, espera-se, também farão parte da estratégia de controle da COVID-19.

A telemedicina, que tem ganho espaço desde o início da pandemia, pode ter lugar no atendimento em unidades prisionais, por ser um meio apropriado e eficiente de oferecer assistência médica a grandes grupos de pessoas. A telemedicina pode, inclusive, proporcionar consultas a especialistas, e tem a vantagem de diminuir a necessidade de visitas presenciais dos presos a hospitais e prontos-socorros, com redução de custo, de utilização de agentes penitenciários para escolta e, no caso da COVID-19, diminuindo o risco de transmissão dessa doença tanto na unidade prisional como fora dela. Não há na literatura, por enquanto, relatos de experiências com uso da telemedicina em unidades prisionais.

Parte do artigo é dedicada à questão do uso de drogas ilícitas, particularmente drogas injetáveis como a heroína, cujos usuários representam na Irlanda uma proporção importante dos presos portadores de infecções por HIV e pelo vírus da hepatite C. Os autores julgam oportuno discutir ações como tratamento com agonistas opioides e programas de agulhas e seringas, que aparentemente não têm encontrado espaço no sistema prisional irlandês. Na opinião deles a atenção que se tem dado à pandemia de COVID-19 pode facilitar a abertura para discussão de medidas como a criação de tais ações, assim como também a descriminalização de usuários de drogas visando reduzir a transmissão de doenças infecciosas no meio prisional.

Passando para os desafios para a melhora da saúde nas unidades prisionais, Crowley *et al* apontam que um aspecto crítico do manuseio da COVID-19 em prisões, embora seja uma medida de execução prática difícil, é a redução da população prisional. Chamam a atenção para o fato de que o período imediatamente após a saída da prisão é aquele no qual se observa o maior número de mortes por overdose, o que não pode ser menosprezado. A saída de prisioneiros das unidades prisionais implica em risco de exposição ao SARS-CoV-2 e aquisição da COVID-19, já que muitos deles voltam a entrar em contato com seus familiares, e retornam a viver em suas comunidades de origem. Esse risco deve ser levado em conta quando da tomada de decisão sobre a liberação de prisioneiros que vise a diminuição da população prisional.

Segundo os autores é importante que a saúde prisional seja vista pelas autoridades como parte da saúde pública, já que melhora (ou piora) na saúde dentro das prisões deve ter efeito positivo (ou negativo) na saúde nas comunidades onde elas estão inseridas, pois nelas vivem muitos dos agentes penitenciários, e para elas voltam os prisioneiros quando terminam de cumprir suas penas. De acordo com Crowley *et al* a pandemia de COVID-19 representa uma oportunidade que não deve ser perdida para se inserir a saúde prisional dentro da saúde pública.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A telemedicina, como afirmam Crowley *et al*, ganhou muito espaço durante a pandemia de COVID-19, inclusive no sistema prisional. Sua implementação no Reino Unido, com todas as suas dificuldades que exigiram, inclusive, mudanças legislativas, é discutida em detalhe por Chantal Edge *et al* em um artigo bastante instrutivo, que mostra as várias vantagens do uso da telemedicina nesse ambiente [2].

REFERÊNCIAS

[1] Crowley D, Cullen W, O'Donnell P, Van Hout MC. Prison and opportunities for the management of COVID-19. *BJGP Open*. 2020 ago. 25;4(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522752/>. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101106>.

[2] Edge C, Hayward A, Whitfield A, Hard J. COVID-19: digital equivalence of health care in English prisons. *The Lancet Digital Health*. 2020 jul. 23. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30164-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30164-3/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30164-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30164-3).

26. TUDO O QUE VOCÊ SEMPRE QUIS SABER SOBRE OS NÚMEROS R E K E TEVE VERGONHA DE PERGUNTAR

Enviado em 17/06/2020

Antes da pandemia de COVID-19 poucas pessoas que não fossem epidemiologistas haviam ouvido qualquer referência ao número básico de reprodução, R , que expressa o número médio de pessoas para quem uma pessoa infectada transmite a infecção, e que é usado para indicar se o número de pessoas infectadas está aumentando ($R > 1$) ou diminuindo ($R < 1$). Quando são tomadas medidas como confinamento (*lockdown*), isolamento social ou uso de máscaras, o que se pretende é chegar a um R menor do que 1, ou seja, reduzir o número de pessoas infectadas.

Quando, de tanto ouvir falar no tal R , pensávamos estar em condições de conversar de igual para igual com epidemiologistas em termos do uso desse jargão, eis que surge nas discussões sobre controle da COVID-19, para nos colocar no nosso devido lugar, uma outra letra, K , cuja relação com essa doença desconhecíamos. Vem em nosso socorro o professor de Matemática e Estatística da Universidade de Strathclyde, na Escócia, Adam Kleczkowski, em artigo publicado no sítio eletrônico *The Conversation* [1].

De acordo com Kleczkowski, o R representa uma média para um país ou uma região, e diz respeito a um grande número de pessoas, por vezes milhões delas. Mas esse número esconde que existem ou podem existir diferenças entre indivíduos que podem ter importância na transmissão do vírus.

Cientistas que trabalham com modelos matemáticos de epidemias não partem do princípio de que todas as pessoas infectadas e seus contatos seguem um mesmo padrão, como sugerido pelo número R , mas sim de que o número de casos causado por cada pessoa infectada varia aleatoriamente. Biologicamente isso refletiria o fato de que diferentes pessoas podem ter diferentes cargas virais, ou que umas tosem mais do que outras e são mais efetivas em espalhar o vírus. Determinadas pessoas podem estar eliminando grandes quantidades de vírus e não ter quase sintomas, o que permite que tenham muitos contatos e transmitam mais a infecção. O número de contatos que cada um tem também varia bastante de pessoa para pessoa, dependendo de suas atividades e hábitos. Cantar num coral, ir a um jogo de futebol e ficar no meio da torcida, ou ir a casas noturnas, proporcionam um número grande de contatos, o que não ocorre com pessoas de hábitos caseiros e pouco gosto por atividades sociais. Verifica-se, na prática, eventos nos quais se observa um grande número de transmissões, iniciadas por indivíduos denominados super-disseminadores (*super-spreaders*). Estima-se que, em muitas situações, 80% dos casos novos são causados por apenas 20% de indivíduos super-disseminadores.

Surge então o K , chamado de parâmetro de dispersão, usado pelos estatísticos para descrever o quanto uma infecção pode variar. Ele permite que se veja não só se uma doença está se espalhando, mas como ela se espalha. Um valor baixo de K sugere que um número pequeno de pessoas infectadas é responsável pela maior parte da transmissão. Kleczkowski cita como exemplo a pandemia de influenza de 1918, na qual estima-se que K era próximo de 1, e cerca de 40% dos infectados não transmitiram a doença para outras pessoas. Já para as doenças respiratórias graves transmitidas por coronavírus (SARS, MERS e COVID-19), nas quais K pode ser de até 0,1, cerca de 70% não transmitiriam a doença. Por outro lado, poucos indivíduos super-disseminadores poderiam dar início a grandes surtos.

O papel da variabilidade no controle da transmissão do novo coronavírus tem muito interesse. Eventos super-disseminadores são críticos nos estágios finais de uma epidemia. Valores baixos

de K indicam que um único indivíduo pode infectar muitos casos novos num espaço de tempo muito curto, o que pode fazer que a epidemia reviva rapidamente mesmo quando estava aparentemente debelada em um determinado local. Kleczkowski cita surtos bem divulgados pela mídia, como o de clubes noturnos em Seul, na Coreia do Sul, frigoríficos nos Estados Unidos, e minas de carvão na Polônia, como exemplos em que se verificou grande número de novos casos de COVID-19 devidos a esses super-disseminadores. Portanto, todo cuidado é pouco para identificar os riscos associados à reabertura de indústrias e do entretenimento. Identificação e acompanhamento de super-disseminadores potenciais é essencial para a prevenção de novos surtos.

Por outro lado, para o caso de o K ser realmente baixo, em torno de 0,1, como no caso da COVID-19, cerca de 70% dos infectados não transmitem o vírus. Assim sendo, muitos casos que migrarem de outro país ou região podem se recuperar sem iniciar um novo surto, o que pode fazer com que seja menos difícil eliminar a doença do que se sugere pela estimativa do R .

O K não é intuitivo como o R . Provavelmente por isso, Kleczkowski não acredita que o K ocupará o posto do R na mídia, mas de acordo com ele ambos são necessários para que se possa entender como a COVID-19 se propaga.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Para quem se interessou pelo K e quer saber um pouco mais sobre o tema, mas sem querer algo muito profundo na parte estatística, há um artigo que foi publicado poucos meses depois do de Kleczkowski, e que vale a pena ser lido [2]. Este artigo cita vários exemplos de surtos de COVID-19 observados em várias partes do mundo, discute superdispersão (*overdispersion*), passa pelo princípio de Pareto (princípio dos 80/20), fala bastante sobre o papel dos superdisseminadores (*superspreaders*), e faz várias considerações sobre a importância do rastreamento dos contatos anteriores (em contraposição com os posteriores) ao início dos sintomas da doença.

REFERÊNCIAS

[1] Kleczkowski A. Is the K number the new R number? What you need to know. *The Conversation*. 2020 jun. 16. Disponível em: <https://theconversation.com/is-the-k-number-the-new-r-number-what-you-need-to-know-140286>.

[2] Tufekci Z. This Overlooked Variable Is the Key to the Pandemic. *The Atlantic*. 2020 set. 30. Disponível em: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548/>

27. CONJUNTIVITE COMO ÚNICA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DE COVID-19

Enviado em 18/06/2020

Sabe-se que a COVID-19 é transmitida por contato próximo com pessoa infectada através de gotículas eliminadas por tosse, espirros, fala ou respiração, que entram em contato com a mucosa da boca, nariz ou das conjuntivas. Existem vários coronavírus que podem causar doença ocular em animais ou no homem, sendo que nos primeiros já foram descritas conjuntivite aguda, uveíte anterior, retinite, e neurite óptica; já, nos humanos, apenas conjuntivite. Os olhos são uma porta de entrada importante para os coronavírus e outros vírus respiratórios. Num surto de SARS – outra doença humana grave transmitida por um coronavírus – ocorrido em 2003 em Toronto, no Canadá, a transmissão do vírus de pacientes para trabalhadores de saúde se deveu à ausência de uso de proteção ocular pelos últimos.

Em artigo publicado *online* em 24 de abril de 2020 na revista *IDCases*, dois oftalmologistas italianos descrevem cinco casos de conjuntivite em adultos, que foi a única manifestação clínica de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) observada nesses pacientes [1].

Scalinci & Battagliola avaliaram quatro homens e uma mulher com idades que variaram de 37 a 65 anos, encaminhados por médicos generalistas para avaliação oftalmológica por apresentarem quadros de conjuntivite que não resolveram após tratamento por alguns dias. Todos os pacientes apresentavam hiperemia conjuntival (vermelhidão dos olhos), lacrimejamento, secreção ocular, fotofobia (sensibilidade à luz) e quemose (edema conjuntival). Presume-se, pela leitura do artigo, que ambos os olhos estavam acometidos em todos os pacientes, embora tal informação não seja explicitada. Os oftalmologistas confirmaram o diagnóstico de conjuntivite aguda, mantiveram tratamento sintomático, e prolongaram por alguns dias a prescrição de colírio de moxifloxacino (antibiótico da classe das fluoroquinolonas).

Como todos esses pacientes referiam viagem recente à região da Lombardia, onde então estava sendo observado um grande número de casos de COVID-19, e já se sabia que conjuntivite podia ser causada por outros coronavírus, foi indicada a realização de *swab* de nasofaringe para SARS-CoV-2, que foi positiva em todos os casos. Note-se que nenhum desses pacientes apresentava febre ou sintomas gerais ou respiratórios. Os pacientes foram orientados para ficar em isolamento domiciliar e foram acompanhados por telefone até a resolução dos sintomas oculares. Nenhum deles apresentou febre ou outros sintomas durante esse período de acompanhamento. O quadro clínico de todos eles, portanto, se limitou à conjuntivite.

Os autores ressaltam que não tem sido dada na literatura muita atenção às manifestações oculares de COVID-19, nem à transmissão ocular do SARS-CoV-2. Essa forma de transmissão, contudo, pode ser importante tanto na população geral como em profissionais de saúde. Para esses últimos o uso de óculos ou de protetores faciais tipo *face shield* deve ser considerado tão importante quanto o uso de máscaras e de luvas, independentemente de o paciente apresentar ou não sintomas sugestivos de COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Vale chamar de novo a atenção para o fato de que a mucosa conjuntival pode ser a porta de entrada para o SARS-CoV-2, como também foi demonstrado na SARS, no Canadá, e para outros

coronavírus em animais. Embora a transmissão da COVID-19 tendo como porta de entrada a mucosa conjuntival pareça ser de importância secundária, o uso de protetores oculares ou *face shields* em adição às máscaras deve ser considerado por profissionais que tenham contato próximo com o público, como caixas de supermercado.

REFERÊNCIA

[1] Scalinci SZ, Battagliola ET. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020 abr. 16;20. p. 774. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250920300822>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774>.

28. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA PELO NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 22/06/2020

Fala-se muito, mas ainda se sabe pouco sobre as infecções assintomáticas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). O surto de COVID-19 em passageiros e membros da tripulação do cruzeiro britânico Diamond Princess proporcionou oportunidade de se estudar a história natural dessas infecções assintomáticas em indivíduos que permaneceram em quarentena.

Tudo começou quando um passageiro, que viajara naquele navio por 5 dias e descera em Hong Kong, testou positivo para o novo coronavírus. Tendo sido notificado desse caso, o governo japonês ordenou que o navio permanecesse ancorado no seu retorno ao porto de Yokohama, no dia 3 de fevereiro de 2020, proibindo o desembarque de tripulantes e passageiros. Dois dias depois, 31 passageiros ou tripulantes, que apresentavam sintomas gripais, foram testados por RT-PCR para SARS-CoV-2 em material colhido por *swab* de nasofaringe; em 10 deles o resultado foi positivo, o que motivou a implementação de quarentena das 3711 pessoas que estavam no navio. De início apenas os sintomáticos foram testados, mas a partir de 11 de fevereiro os testes passaram a ser feitos em todos os demais. No momento da realização do teste era medida a temperatura e eram obtidas informações sobre sintomas clínicos de todos os indivíduos testados. De acordo com essas informações os que testaram positivo foram considerados como casos sintomáticos confirmados ou casos assintomáticos confirmados. Todos eles e seus companheiros de cabine foram transferidos para hospitais onde permaneceram em isolamento até a resolução da infecção, determinada por dois testes PCR negativos consecutivos.

Sakurai *et al* relatam, em carta ao editor publicada *online* em 12 de junho de 2020 no *New England Journal of Medicine*, o que se passou com um subgrupo de casos assintomáticos confirmados [1]. Dos 3.711 passageiros e tripulantes, 712 pessoas se infectaram pelo SARS-CoV-2, 410 das quais estavam assintomáticas no momento do teste. Dentre essas 410 pessoas, 96, juntamente com 32 companheiros de cabine cujo teste no navio também foi negativo, foram transferidas para o Fujita Health University Okazaki Medical Center, um hospital localizado a 180 milhas de Yokohama, que ainda não tinha sido inaugurado e que foi dedicado ao isolamento e observação desses pacientes. Onze dessas 96 pessoas desenvolveram manifestações clínicas de COVID-19 uma mediana de 4 dias após terem feito o PCR negativo no navio. Estas pessoas foram reclassificadas como casos sintomáticos que haviam sido testadas inicialmente no período pré-sintomático. O risco de ser pré-sintomático se demonstrou aumentar com cada aumento de 1 ano na idade (*odds ratio* de 1,08, intervalo de confiança [IC] de 95% de 1,01 a 1,16). Oito dos 32 companheiros de cabine testaram positivo para SARS-CoV-2 por PCR dentro de 3 dias de sua chegada ao hospital, mas permaneceram assintomáticos.

O estudo de Sakurai *et al* obteve dados de 90 pessoas (58 passageiros e 32 tripulantes) com infecção assintomática pelo novo coronavírus. Essas pessoas tinham uma mediana de idade de 59,5 anos, com a idade variando de 9 a 77 anos, e 24 delas (27%) tinham pelo menos uma comorbidade, incluindo hipertensão arterial (20%) e diabetes (9%). A mediana do número de dias entre o primeiro PCR positivo (seja no navio ou no hospital) e o primeiro dos dois testes PCR negativos foi de 9 dias (variação de 3 a 21 dias), e as porcentagens acumulativas de pessoas com resolução da infecção 8 e 15 dias depois do primeiro PCR positivo foram de 48% e de 90%, respectivamente. O risco de resolução tardia da infecção aumentou com o aumento da idade, sendo que a média de atraso na resolução da infecção foi de 4,41 dias (IC de 95% de 2,28 a 6,53).

O Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão anunciou, em 30 de abril, que entre passageiros e tripulantes do Diamond Princess 311 foram classificados como casos assintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2, que permaneceram sem sintomas durante todo o período de acompanhamento. Na coorte de pacientes acompanhada no Fujita Health University Okazaki Medical Center pôde-se caracterizar a história natural de um subgrupo desses pacientes que não desenvolveram doença clínica, tendo permanecido assintomáticos até a resolução da infecção. Dentre eles, é interessante notar, 27% tinham comorbidades, o que indica que pacientes hipertensos ou diabéticos infectados pelo novo coronavírus nem sempre têm formas graves de COVID-19. Outro achado de interesse foi o de que quanto maior a idade da pessoa, maior o tempo para a negatificação do PCR, o que pode ter implicação para a transmissão da doença de indivíduos assintomáticos mais idosos para contatos que, na vida real, não estarão a par – assim como a maioria deles mesmos não estará – de seu estado de transmissor do vírus. Teria importância, por exemplo, na transmissão de COVID-19 em casas de repouso.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O fato de uma pessoa infectada pelo SARS-CoV-2 não apresentar sintomas não quer dizer que ela necessariamente não apresente alterações subclínicas relacionadas à infecção. São descritas em pacientes com infecção assintomática pelo novo coronavírus, por exemplo, alterações pulmonares na tomografia de tórax [2].

REFERÊNCIAS

- [1] Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Ishihara T, Iwata M, *et al.* Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *New Engl. j. med. (Online)*. 2020 ago. 27;383. p. 885-886. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013020>. DOI: 10.1056/NEJMc2013020.
- [2] Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020 set. 1. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-3012>. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.

29. OS CARECAS TÊM RISCO MAIS ALTO DE FORMAS GRAVES DE COVID-19?

Enviado em 24/06/2020

Um achado comum de dois pequenos estudos espanhóis chamou a atenção da mídia: um número desproporcionalmente alto de homens calvos ou, usando o termo mais técnico, portadores de alopecia androgenética, entre os pacientes internados com COVID-19. Jenny Graves, uma geneticista australiana discute, no sítio eletrônico *The Conversation*, possíveis explicações e implicações [1].

Como o próprio nome indica, a alopecia androgenética está associada aos andrógenos, que são hormônios sexuais tradicionalmente chamados de masculinos, embora também estejam presentes, em menores quantidades, nas mulheres. Segundo Graves os andrógenos têm um papel importante na entrada do novo coronavírus (SARS-CoV-2) nas células, de onde a hipótese de que pessoas com altos níveis desses hormônios podem ter um risco aumentado de desenvolver formas graves e fatais de COVID-19. Se isso for verdade, não só se identificará um fator de risco, mas também permitirá que se pense em novas possibilidades para o tratamento dessa doença.

Tem sido observado desde o início da pandemia que homens têm um risco mais alto do que mulheres de desenvolver formas graves de COVID-19. Uma das explicações possíveis para isso é que os homens têm uma prevalência mais alta de comorbidades, como diabetes e doença cardíaca, que são conhecidos fatores de risco para formas graves dessa doença. Uma segunda possibilidade, apontada pela geneticista, é a de que a resposta imunitária da mulher é superior à do homem no caso de infecções virais graves. Segundo a autora, hormônios sexuais têm uma influência indireta em ambas e, sabe-se agora, os andrógenos têm uma influência direta na facilitação da entrada do vírus nas células, causando a doença. É possível também que a baixa produção de andrógenos antes dos dez anos de idade, tanto em meninos como em meninas, explique por que crianças dessa faixa etária raramente apresentem formas graves de COVID-19.

Em um dos estudos citados, em 122 pacientes internados com COVID-19 em hospitais madri- lenhos, a prevalência de alopecia androgenética foi de 79%, que é cerca do dobro da prevalência na população geral. A calvície está fortemente associada a níveis elevados de diidrotestoste- rona (DHT), que é um derivado mais ativo da testosterona. A se conformar em estudos maiores a correlação entre calvície e suscetibilidade ao SARS-CoV-2, é possível que altos níveis de DHT sejam um fator de risco para formas graves de COVID-19.

Qual seria o mecanismo? Sabe-se que o SARS-CoV-2 entra nas células pulmonares humanas pela ligação de uma proteína de suas espículas (*spike protein*) com proteínas (receptores ACE-2) das células. Esta ligação, que é catalisada pela enzima **TMPRSS2**, permite a entrada do vírus na célula. O gene que codifica essa enzima é ativado quando hormônios masculinos, em particular a DHT, se liga a um receptor androgênico que está presente em células pulmonares, entre outras. Resumindo, se há mais hormônio masculino há mais ligação com receptores an- drogênicos, mais **TMPRSS2**, e maior facilidade para o novo coronavírus entrar na célula.

Graves cita um pré-print de um estudo conduzido em centenas de indivíduos do sexo mascu- lino no Reino Unido, no qual teria sido observada uma correlação positiva entre níveis de andrógeno e gravidade de COVID-19, achado este que corrobora o discutido acima. Segundo a autora, também foi demonstrado, *in vitro*, que a inibição dos receptores androgênicos reduz a capacidade da proteína da espícula do novo coronavírus se ligar aos receptores ACE-2.

De acordo com Graves será importante verificar na prática se, de acordo com a hipótese androgênica, pacientes com produção aumentada (ou diminuída) de hormônios masculinos têm risco maior (ou menor) de desenvolver formas graves de COVID-19. Em caso positivo, seria um estímulo para se avaliar medicamentos anti-androgênicos na prevenção e tratamento da COVID-19.

Há diversos medicamentos anti-androgênicos já aprovados para o tratamento de outras doenças, de calvície a câncer. A autora menciona um estudo italiano em que pacientes com câncer de próstata em terapia de supressão androgênica (ADT) tiveram quatro vezes menos COVID-19 do que outros pacientes com câncer. É importante que esses medicamentos sejam devidamente estudados em ensaios clínicos controlados. Segundo a autora já há vários ensaios clínicos sendo conduzidos com drogas de supressão androgênica para determinar se reduzem complicações em pessoas do sexo masculino com COVID-19.

Será importante avaliar se o tratamento anti-androgênico funciona nos pulmões tão bem como na próstata, e se é efetivo em pacientes sem câncer. Também será necessário se determinar a dose e quando os medicamentos devem ser administrados. Não se pode esquecer que o uso de medicamentos anti-androgênicos por homens pode se acompanhar de efeitos adversos como ginecomastia (aumento do tecido mamário) e disfunção sexual, e que o acompanhamento médico é essencial.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A associação entre alopecia androgenética e casos hospitalizados por COVID-19 foi confirmada por um estudo de coorte realizado no Reino Unido em 1941 pacientes do sexo masculino [2].

REFERÊNCIAS

[1] Graves J. Coronavirus and sex hormones – baldness may be a risk factor and anti-androgens a treatment. *The Conversation*. 2020 jun. 23. Disponível em: <https://theconversation.com/coronavirus-and-sex-hormones-baldness-may-be-a-risk-factor-and-anti-androgens-a-treatment-140340>.

[2] Lee J, Yousaf A, Fang W, Kolodney MS. Male balding is a major risk factor for severe COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020 jul. 22;83(5). p. 353-354. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373684/>. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.062.

30. UMA MARRETA PARA SE MATAR UMA PULGA: COMO A NOVA ZELÂNDIA ELIMINOU O NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 25/06/2020

A Nova Zelândia é um país com extensão territorial pouco maior que a do estado de São Paulo, com uma população de cerca de 5 milhões de pessoas. Trata-se de um arquipélago constituído por duas grandes massas de terra e centenas de ilhas menores, que fica a cerca de 2.000 km da Austrália, e 1.000 km de outras ilhas do Pacífico, sendo, portanto, um país bastante isolado.

Durante a pandemia de COVID-19, a Nova Zelândia ganhou espaço na mídia por ter adotado uma postura muito agressiva e ambiciosa no combate a ela, mas que se revelou até agora bem-sucedida. O idealizador da resposta neozelandesa, Michael Baker, professor de Saúde Pública na Universidade de Otago e membro do painel consultivo para o governo da Nova Zelândia, falou sobre sua estratégia em entrevista a Alice Klein, publicada em 23 de junho de 2020 na revista de divulgação científica inglesa *New Scientist* [1].

Baker defendeu atacar a pandemia com todas as forças já no início. Sua inspiração foi o relato da missão da OMS à China em fevereiro, que mostrou que os chineses estavam conseguindo ou haviam conseguido conter a COVID-19 mesmo após a epidemia haver decolado e feito algum estrago por lá. Essa observação convenceu-o de que a Nova Zelândia poderia impedir a propagação do novo coronavírus (SARS-CoV-2), ou mesmo eliminá-lo completamente do país se adotasse um confinamento (*lockdown*) rigoroso o mais rápido possível.

Segundo o entrevistado, sua estratégia de eliminação esteve longe de ser uma unanimidade no início. Foi considerada por vários de seus pares, na Nova Zelândia, como demasiadamente radical, e comparada por um deles ao uso de uma marreta para se matar uma pulga. Alguns defendiam uma abordagem como a da Suécia, que nunca adotou medidas rigorosas de confinamento. Muitos acreditavam que a propagação do SARS-Cov-2 era inevitável e que uma estratégia visando a eliminação do vírus nunca funcionaria. Outros temiam as consequências econômicas do confinamento, incluindo desemprego, pobreza e suicídio, que seriam muito mais graves que os benefícios obtidos com a contenção do vírus.

Prevaleceu a recomendação de Baker, talvez pelo seu irretocável passado de sucessos na área de Saúde Pública, que inclui o primeiro programa nacional de troca de agulhas para prevenção de HIV em usuários de drogas injetáveis, na década de 1980, que fez com que a prevalência de HIV nesse grupo na Nova Zelândia se tornasse uma das menores do mundo.

A Nova Zelândia fechou suas fronteiras para estrangeiros no dia 19 de março. No dia 25 foi implantado um dos programas de confinamento mais rigorosos do mundo, só permitindo que as pessoas saíssem de casa por razões essenciais como comprar comida e ir ao médico. Na ocasião o país tinha 205 casos de COVID-19 diagnosticados, e nenhuma morte. No dia da entrevista para a *New Scientist*, não especificado na matéria, mas muito provavelmente nas vésperas de sua publicação, havia registro de apenas 1.515 casos de COVID-19, e 22 mortes por essa doença na Nova Zelândia, e nenhum caso adquirido no país havia sido observado desde 22 de maio, ou seja, pouco menos de dois meses depois de instituído o confinamento. Os casos ativos na ocasião da entrevista eram de cidadãos neozelandeses em quarentena supervisionada após retorno do exterior. Todas as restrições impostas pelo governo da Nova Zelândia haviam sido suspensas no dia 8 de junho, exceto as de controle de fronteira.

Baker conta que embora tenha ficado sensibilizado quando soube que o governo neozelandês iria adotar sua recomendação, passou semanas em grande estado de ansiedade pela responsabilidade de ter sugerido medidas que interferiram muito com as vidas das pessoas. Mas a adoção precoce do confinamento de todo o país teve como resultado a interrupção da transmissão comunitária do SARS-CoV-2, e deu tempo às autoridades de saúde para reforçar sua capacidade para realizar testes e rastrear contatos, que eram deficientes no início da epidemia. Baker conta que o fim do confinamento mandatório foi recebido no país com uma sensação de alívio extraordinária.

As experiências da China e da Coreia do Sul, que após sucesso inicial no controle da pandemia, vêm experimentando a ocorrência de alguns surtos, deixam Baker, embora orgulhoso do sucesso neozelandês, cauteloso. Todo cuidado é pouco, e não se pode ser presunçoso nem complacente, adverte ele.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Até às 9h00 de 25/03/2021 a Nova Zelândia tinha registrado um total acumulado de 2.120 casos confirmados e 456 casos prováveis de COVID-19 desde o início da pandemia, incluindo 71 casos ativos, dos quais 70 adquiridos no exterior e o outro em investigação [2].

REFERÊNCIAS

[1] Klein A. Why New Zealand decided to go for full elimination of the coronavirus. *New Scientist*. 2020 jun. 23;3288. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/2246858-why-new-zealand-decided-to-go-for-full-elimination-of-the-coronavirus/>.

[2] New Zealand. Ministry of Health. Covid-19: current cases: Information about confirmed and probable cases of COVID-19 in New Zealand. *Ministry of Health*. 2021 nov. 30. Disponível em: <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-data-and-statistics/covid-19-current-cases>

31. AR CONDICIONADO E COVID-19

Enviado em 29/06/2020

A publicação da investigação de um surto de COVID-19 ocorrido em um restaurante em Guangzhou, na China, que afetou dez pessoas de três famílias provocou interesse pela possibilidade de a transmissão estar associada ao sistema de ar condicionado do local [1]. Conforme o relato de Lu *et al*, em 23/01/2020 uma família viajou de Wuhan, cidade onde se iniciou a pandemia de COVID-19, para Guangzhou, onde no dia seguinte almoçou em um restaurante, numa mesa que vamos chamar de A. Duas outras famílias se sentaram em mesas vizinhas (B e C), uma de cada lado da A. Naquele mesmo dia um dos membros da primeira família desenvolveu febre e sintomas respiratórios, tendo procurado cuidados médicos e recebido o diagnóstico de COVID-19. Doze dias depois, no dia 5 de fevereiro, nove outras pessoas que almoçaram naquelas mesas naquele dia (quatro da família A, três da B, e duas da C) haviam recebido o diagnóstico de COVID-19. A única fonte de infecção para as pessoas afetadas das duas outras famílias foi o primeiro membro da família que veio de Wuhan que apresentou sintomas (caso índice). Outros casos posteriormente observados em membros dessas duas outras famílias foram atribuídos a transmissão intrafamiliar.

O restaurante tinha cinco andares, sem janelas, cada um deles com seu próprio aparelho de ar condicionado. As mesas eram separadas entre si por cerca de 1 metro. Houve uma sobreposição de tempo em que as famílias estiveram nas mesas, que foi de 53 minutos entre as famílias A e B, e de 73 minutos entre as famílias A e C. O aparelho de ar condicionado estava localizado sobre a mesa C, sendo que as mesas A e B estavam em linha reta na direção do fluxo de ar.

No dia 24 de janeiro havia um total de 91 pessoas no terceiro andar do restaurante, sendo 83 fregueses, que almoçaram nas 15 mesas disponíveis, e oito funcionários. Dos fregueses, 10 desenvolveram COVID-19, enquanto os outros 73 foram considerados contatos próximos e ficaram em quarentena por 14 dias. Nenhum deles desenvolveu sintomas, e todos tiveram RT-PCR negativo em *swab* de orofaringe. Foram também colhidas 6 amostras do aparelho de ar condicionado (3 da entrada e 3 da saída do ar), que foram negativas para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

Os autores consideraram que a causa mais provável desse surto foi a transmissão do SARS-CoV-2 por gotículas. De acordo com eles o caso índice estava no período pré-sintomático, e com base nos períodos de incubação a contaminação dos 3 membros da família B deve ter sido a partir dele; no caso da família C, ou as duas pessoas adquiriram a doença a partir do caso índice, ou apenas uma adquiriu dele, e teria ela transmitido o vírus para a outra.

De acordo com Lu *et al*, a transmissão do vírus para as pessoas que se sentaram nas mesas B e C não pode ser explicada apenas por gotículas respiratórias maiores ($>5 \mu\text{m}$) procedentes diretamente do caso índice, pois elas permanecem pouco tempo no ar e percorrem distâncias em geral menores do que 1 metro, inferiores à distância entre o caso índice e os infectados das outras mesas. De acordo com os autores o fluxo de ar do aparelho de ar condicionado pode ter propagado as gotículas da mesa C para a A, desta para a B, e depois de volta para a mesa C.

Os autores também discutem a hipótese de a transmissão ter se dado por aerossol, por gotículas pequenas ($<5 \mu\text{m}$) que permanecem no ar por mais tempo e se deslocam por distâncias maiores ($>1 \text{ m}$). Contra essa hipótese há o fato de nenhum funcionário ou freguês das outras mesas ter se infectado, e de não ter sido encontrado RNA do novo coronavírus nas amostras colhidas no aparelho de ar condicionado.

A conclusão dos autores foi de que a transmissão do SARS-CoV-2 se deu por gotículas que se deslocaram no ar pela ventilação do ar condicionado. Para a prevenção de surtos de COVID-19 em restaurantes eles recomendam o aumento do espaçamento entre as mesas, e melhora da ventilação.

Em uma matéria publicada no jornal norte-americano *Washington Post* sobre reabertura de restaurantes, ar condicionado e o risco de aquisição do novo coronavírus, um entrevistado, especialista em refrigeração e ar condicionado, afirma que a ventilação do sistema de ar condicionado no restaurante chinês teria um desempenho de um décimo do que se exige nos Estados Unidos [2]. Segundo ele, uma análise e simulação do incidente teria indicado que o surto teria sido provocado pela má ventilação do recinto.

De acordo com o *Washington Post* há duas funções dos sistemas de ar condicionado que podem prevenir que o vírus se espalhe num ambiente: a ventilação, envolvendo ar fresco que vem de fora do prédio, e a filtração ou remoção de partículas do ar. Ambas estão presentes nos sistemas usados na maioria dos prédios comerciais e públicos nos Estados Unidos, incluindo restaurantes. A orientação atual é de que um restaurante deva renovar todo o seu ar com ar exterior uma vez por hora, mas uma sociedade norte-americana de engenheiros está recomendando que se aumente essa renovação para três vezes por hora. O problema é que não há como o usuário averiguar se isso está acontecendo quando vai a um restaurante. A recomendação é seguir o bom senso: se o ambiente estiver abafado, melhor rever a ideia de fazer sua refeição por ali.

REFERÊNCIAS

[1] Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, *et al.* COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg. infect. dis. (Online)*. 2020 abr, 26(7). Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0764_article. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>.

[2] Heil E. As restaurants reopen, here's what you should know about air conditioning, air flow and the coronavirus. *The Washington Post*. 2020 maio 28. Disponível em: <https://www.washingtonpost.com/news/voicelively/wp/2020/05/28/as-restaurants-reopen-heres-what-you-should-know-about-air-conditioning-air-flow-and-the-coronavirus/>.

32. O NOVO CORONAVÍRUS PODE CAUSAR MIOCARDITE SEM MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Enviado em 30/06/2020

Sabe-se que a COVID-19 pode se manifestar como uma síndrome gripal, e que parte das pessoas acometidas por esta doença, particularmente idosos e portadores de algumas comorbidades, apresentam uma síndrome respiratória aguda grave na qual predominam os sintomas respiratórios. Menos conhecidas são outras formas de doença causadas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), nas quais são mais evidentes o comprometimento de outros sistemas, e onde as manifestações respiratórias não predominam ou podem mesmo estar ausentes.

Um grupo de médicos ligados à Universidade de Pavia, na Itália, publicou no Lancet, em 27 de junho de 2020, na seção Clinical Picture, o relato bem documentado de um caso de miocardite aguda atribuída ao SARS-CoV-2, em um jovem de 16 anos, o qual teve evolução clínica favorável [1].

O referido paciente foi admitido num pronto-socorro de um hospital italiano situado na Lombardia, região da Itália mais acometida pela pandemia de COVID-19 em 2020, com queixa de dor torácica com irradiação para o membro superior esquerdo, de 1 hora de duração. O paciente referia ter tido febre (38,3°C) no dia anterior, que havia sido controlada com o uso de um anti-inflamatório (nimesulida). Ele negava outros sintomas e contato com qualquer pessoa com COVID-19, e não tinha antecedentes médicos de importância.

Ao exame físico apresentava febre (38,5°C), e tinha os outros sinais vitais normais. A ausculta cardíaca era normal, não tendo sido evidenciado atrito pericárdico. O exame físico dos pulmões foi considerado normal. Foi realizado um eletrocardiograma (ECG), que mostrou supradesnivelemento de ST inferorolateral. Ecocardiograma transtorácico revelou hipocinesia de segmentos inferior e inferolateral do ventrículo esquerdo; a fração de ejeção estava preservada, de 53%, e não foi evidenciada a presença de derrame pericárdico. O leucograma mostrou leucocitose (12.750 leucócitos/mm³; normal: 4.000 a 10.000) com neutrofilia. A troponina cardíaca de alta sensibilidade (9.449 ng/L; normal: <47), creatinofosfoquinase, proteína C reativa, e desidrogenase láctica estavam todas elevadas.

Foi feita a hipótese diagnóstica de miocardite aguda e o paciente foi transferido para a unidade coronariana. Tratado inicialmente com aspirina, a dor desapareceu em cerca de 2 horas, mas voltou no período da noite. ECG, repetido durante esse episódio, estava inalterado. Foi então iniciado tratamento com ibuprofeno por via intravenosa, na dose de 600 mg 3 vezes ao dia, com o que a febre e a dor torácica foram controlados.

No terceiro dia de internação foi feito um *swab* de nasofaringe e colhido material que testou positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Os médicos indicaram uso *off label* de hidroxiquina e antivirais (não especificados no artigo). Exames para autoanticorpos e para diversos vírus e outros microrganismos foram negativos (foram inclusive feitos testes para os coronavírus OC43, 229E, NL63 e HKU, por RT-PCR). Os níveis de troponina se reduziram de um pico de 16.862 ng/L, no primeiro dia, para 39 ng/L, no oitavo. Também foram gradativamente retornando a valores normais os marcadores de inflamação, e o supradesnivelemento de ST também regrediu. No décimo-primeiro dia foi realizado o segundo RT-PCR negativo de dois testes consecutivos. Alterações de sequências ponderadas em T2 na ressonância magnética, realizada nesse mesmo dia, foram compatíveis com o diagnóstico de miocardite aguda. (A ressonância magnética cardíaca é considerada um dos melhores exames de imagem para diagnóstico de miocardite

aguda, por sua capacidade de caracterização tecidual e identificação da lesão inflamatória). O paciente recebeu alta para casa no dia seguinte, totalmente assintomático.

Os autores chamam a atenção para o fato de o paciente não ter apresentado durante a internação qualquer sinal ou sintoma normalmente presente nos casos de COVID-19, à exceção da febre. Além disso, sua saturação de oxigênio, estimada por oximetria de pulso, esteve sempre dentro dos limites da normalidade, e foram realizadas duas radiografias de tórax, no terceiro e no sexto dias de internação, que foram consideradas normais. De acordo com os autores o SARS-CoV-2 deve entrar na lista de vírus que podem causar miocardite aguda, e pacientes pediátricos com quadro clínico compatível, mesmo sem sintomas respiratórios, devem ser investigados para essa etiologia.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Outros casos de miocardite associados à COVID-19 foram objeto de uma revisão sistemática publicada em 2020 [2]. Nos casos incluídos naquela revisão a média de idade foi acima dos 50 anos, bem mais alta do que no caso italiano descrito por Gneccchi *et al* [1].

REFERÊNCIAS

[1] Gneccchi M, Moretti F, Bassi EM, Leonardi S, Totaro R, Perotti L, *et al*. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2020 jun. 27;395(10442). p. 116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593338/>. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31307-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31307-6).

[2] Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L, *et al*. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*. 2020 jun. 5;8(9). P. 299-305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397751/>.

33. TESTES AGRUPADOS PARA O NOVO CORONAVÍRUS PODEM SER UTILIZADOS NOS EUA

Enviado em 07/07/2020

Foi recentemente anunciado que os Estados Unidos estão considerando utilizar testes agrupados para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) numa resposta à pandemia, que não mostra sinais de controle naquele país. [Darius Lakdawalla](#) e [Erin Trish](#), professores da Universidade do Sul da Califórnia, explicam, em artigo publicado no sítio eletrônico *The Conversation*, o que são testes agrupados e que vantagens sua adoção pode trazer [1].

Testes agrupados, como o nome já diz, têm como ideia utilizar um único exame de laboratório para várias pessoas ao mesmo tempo, de forma que se consiga testar mais pessoas num menor espaço de tempo, consumindo menos exames laboratoriais, e a um menor custo.

E como se faz isso, na prática? Ao invés de se fazer o exame de cada pessoa individualmente, colhem-se amostras de várias pessoas, que são misturadas e testadas como se fosse uma única. Se o exame for negativo, todo o grupo é considerado negativo, se for positivo, cada membro deste grupo repetirá o teste individualmente.

No exemplo dado por [Lakdawalla](#) & Trish trabalham, num escritório, 20 pessoas, todas delas sem sintomas, uma das quais está infectada pelo SARS-CoV-2. Utilizando-se a estratégia dos testes agrupados divide-se essas pessoas em quatro grupos de cinco pessoas cada. Colhem-se amostras – estamos falando aqui de *swab* de oro/nasofaringe para realização de RT-PCR, e não de testes sorológicos – de cada uma delas, mistura-se o material colhido dentro de cada grupo, e testa-se as amostras agrupadas. Ou seja, são feitos quatro testes.

Como neste exercício já partimos de que apenas uma pessoa das 20 está infectada, só a amostra do grupo em que ela estiver incluída testará positiva. As 15 pessoas dos outros grupos receberão o resultado do exame como negativo, enquanto as pessoas do grupo em que o teste agrupado foi positivo colherão nova amostra, que será testada individualmente. A pessoa infectada será então identificada pelo exame positivo. No total serão realizados nove testes ao invés de 20.

Quando se utiliza a estratégia de testes agrupados, a economia de testes vai depender da porcentagem de pessoas infectadas no grupo. Quanto maior for essa porcentagem, mais grupos terão resultado do teste positivo, mais pessoas terão que repetir os exames, e a economia será menor.

Um novo exemplo dado pelos autores é o caso de Los Angeles, cidade californiana na qual estima-se que, num dado momento, cerca de 9% das pessoas testam positivo para o novo coronavírus. Com essa prevalência, a redução do número de testes seria da ordem de 50%. Em um outro estado, Montana, onde a prevalência de infecção pelo novo coronavírus é de 0,1%, uma estratégia de testes agrupados levaria a uma redução do número de exames em torno de 90%. Como cada teste, nos EUA, custa 100 dólares, a economia seria grande nos dois exemplos.

Mas são confiáveis esses testes agrupados?

Bem, não será a primeira vez que testes agrupados serão utilizados na prática. Nos EUA essa estratégia já é adotada em alguns estados para triagem de clamídia e gonorreia e, segundo os autores, a Cruz Vermelha também a utiliza para triagem de hepatites B e C, Zika e HIV, em doadores de sangue. Também já está começando a ser usada localmente nos EUA no caso do SARS-CoV-2, para triagem de infecções ativas.

A acurácia dos testes agrupados no caso do novo coronavírus, para grupos de até oito pessoas, tem se demonstrado ser virtualmente a mesma do que a dos testes individuais.

Quando a prevalência da infecção aumenta, como já foi exemplificado acima, a economia diminui. Se ela ultrapassa os 15%, muitos grupos começam a testar positivo, e a estratégia deixa de ser eficiente. No caso dos EUA, Lakdawalla & Trish defendem que isso não representaria um problema, já que em termos nacionais apenas cerca de 5% dos testes em casos suspeitos têm sido positivos. Mesmo no estado do Texas, onde esta cifra é de 10%, a estratégia de testes agrupados ainda poderia ser economicamente viável.

Porém, segundo os autores, a grande força da estratégia de testes agrupados seria na implementação de testes em larga escala na população geral. A triagem em larga escala de toda a população americana tem sido proposta por especialistas, com base na verificação de que pacientes infectados pelo novo coronavírus que tenham a forma assintomática ou estejam no período pré-sintomático da doença são uma fonte importante de transmissão da COVID-19. Como na população geral a prevalência de pessoas com nova infecção num dado momento não passa de 2%, a estratégia de testes agrupados poderia reduzir custos com testes em pelo menos 80%.

Embora os EUA já tenham realizado desde o início da pandemia cerca de 30 milhões de testes, alguns especialistas têm sugerido que a população inteira (~330 milhões) deveria ser testada para o SARS-CoV-2 a cada três meses, ou mesmo a cada duas semanas, para que se tenha um bom controle da epidemia. É duvidoso que se possa atingir na prática um tal volume de testes, ou mesmo ter recursos para se pagar por eles. Mesmo que não se chegue a esse volume, o uso da estratégia de testes agrupados poderia permitir a realização de testes em um maior número de pessoas, consumindo menos exames laboratoriais.

A agência reguladora norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA) anunciou recentemente ter produzido guias para que laboratórios de análises clínicas e fabricantes de testes laboratoriais possam viabilizar a produção e realização de testes de RT-PCR para o novo coronavírus seguindo a estratégia de testes agrupados [2].

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Existe uma literatura extensa sobre esse tema. Um exemplo interessante é a experiência de Ruanda, país africano com baixa prevalência de infecção pelo SARS-CoV-2 [3]. De acordo com um estudo lá realizado o número de amostras agrupadas que se mostrou mais eficiente foi de 20 a 50.

REFERÊNCIAS

[1] Lakdawalla D, Trish E. Group testing for coronavirus – called pooled testing – could be the fastest and cheapest way to increase screening nationwide. *The Conversation*. 2020 jul. 2. Disponível em: <https://theconversation.com/group-testing-for-coronavirus-called-pooled-testing-could-be-the-fastest-and-cheapest-way-to-increase-screening-nationwide-141579>.

[2] Food and Drug Administration. FDA statement: Coronavirus (COVID-19) Update: Facilitating diagnostic test availability for asymptomatic testing and sample pooling. *FDA Covid-19 response*. 2020 jun. 16. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-facilitating-diagnostic-test-availability-asymptomatic-testing-and>.

[3] Mutesa L. Rwanda's COVID-19 pool testing: a savvy option where there's low viral prevalence. *The Conversation*. 2020 jul. 2. Disponível em: <https://theconversation.com/rwandas-covid-19-pool-testing-a-savvy-option-where-theres-low-viral-prevalence-141704>.

34. IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA EXPECTATIVA DE VIDA: COMO DEVERÁ SER NA FRANÇA

Enviado em 02/07/2020

A pandemia de COVID-19 tem se revelado um grande problema de saúde pública, tendo chegado, até 30 de junho, a mais de 10 milhões de casos e mais de 500 mil mortos por todo o mundo. A França foi um dos países que mais registrou óbitos por COVID-19, mas que impacto todas essas mortes terão na expectativa de vida (também chamada esperança de vida) das pessoas naquele país? Michel Guilot e Myriam Khlát, dois pesquisadores da área de Demografia, tentam responder a essa questão em texto publicado em 28 de junho de 2020 na edição em língua francesa do *The Conversation* [1].

Para fazer seus cálculos, os pesquisadores partem das observações de que o número de mortos por COVID-19 vem diminuindo progressivamente na França, tendo caído para 26 no dia 26 de junho, e de que o número acumulado de casos chegou a 29 778 no mesmo dia. Para eles o número de mortos na França por essa doença, em 2020, deve chegar a cerca de 30 000, desde que não haja uma segunda onda da epidemia.

Comparando-se o número de óbitos por todas as causas naquele país entre 2020 e 2019, verifica-se que houve um excesso de mortes neste ano, concentrado nos meses de março e abril. No pico da epidemia na França, no início de abril, o excesso de óbitos de 2020 em relação a 2019 chegou a 1000 por dia, que representou um aumento de mais de 60% de um ano para outro. Desde maio, contudo, o número diário de óbitos voltou a ser comparável com o do ano anterior. Isso indica, segundo Guilot e Khlát, que mesmo que continuem ocorrendo mortes por COVID-19 no decorrer deste ano, o número nesse período deverá ser insuficiente para gerar um excesso visível em comparação ao ano passado.

Os pesquisadores partem do princípio, então, de que o número de mortes até o final de 2020 permanecerá semelhante ao de 2019, o que já vem acontecendo de fato há várias semanas. Esta é uma suposição razoável de ser feita dado que essas cifras são bastante constantes ao longo dos anos, exceto quando ocorre algum evento sanitário importante.

Dentro do cenário proposto, os cálculos indicam que haverá uma pequena queda na expectativa de vida na França em 2020 em relação a 2019. De acordo com Guilot e Khlát, ela diminuirá de 0,2 ano para os homens (de 79,7 anos para 79,5), e de 0,1 ano para as mulheres (de 85,6 para 85,5). Quanto à expectativa de vida aos 65 anos (definida como o número médio de anos de vida esperados de sobreviventes de 65 anos de idade, em determinado ano), as quedas deverão ser ligeiramente maiores, de 0,3 ano para os homens, e de 0,2 para as mulheres. A diferença entre os sexos se explica pelo fato de que a COVID-19 é mais frequente nos homens.

Perdas de expectativa de vida como essas que estão sendo estimadas não são inéditas nem excepcionais em tamanho. Cifras da mesma magnitude ocorreram em 2015, para os homens, e em 2008, 2012 e 2015 para as mulheres, atribuídas sempre aos efeitos da gripe naqueles anos. A onda de calor de 2003, lembrada pelo grande número de mortos em idosos que causou na França, provocou queda de 0,1 ano na expectativa de vida das mulheres, mas, surpreendentemente, um aumento na dos homens, também de 0,1 ano.

Mas por que, com tantos mortos por COVID-19, uma queda tão pequena na expectativa de vida? As medidas de confinamento tiveram um papel inegável, pois levaram a uma redução, segundo os autores, de 83% do número de mortos que ocorreriam na França caso não tivessem sido

adotadas. Porém, frente aos 30 000 mortos que ocorreram a despeito das ditas medidas de confinamento, tem-se a impressão de que o impacto na expectativa de vida teria sido maior. Isso não ocorre, em parte, porque os óbitos em idades avançadas afetam menos a expectativa de vida quando comparados com os observados em jovens, e 82% das mortes por COVID-19 na França ocorreram em pessoas acima de 70 anos. Há, contudo, uma outra explicação: no período de janeiro a maio de 2020 morreram na França, por todas as causas, 287 000 pessoas, sendo que em 2019 foram 270 000 óbitos nesse mesmo período do ano. Morreram, portanto, 12000 pessoas a menos do que o esperado, já que o excesso de mortes observado em 2020 até maio foi de 17 000, período em que ocorreram 29 000 óbitos por COVID-19.

Há três explicações para esses números. A primeira, e principal delas, é que houve cerca de 10 000 óbitos a menos nos meses de janeiro e fevereiro de 2020 em comparação com o mesmo período de 2019, pelo fato de a epidemia de gripe deste inverno ter causado muito menos mortos do que em quatro dos cinco últimos anos. A segunda é de que algumas das vítimas da COVID-19 seriam pessoas frágeis, que morreriam entre março e maio de 2020 mesmo se não tivesse existido a pandemia. Esse é o chamado *effet de moisson*, em francês, ou *harvesting effect*, em inglês, que se traduz literalmente para o português como “efeito de colheita”, sendo que no Brasil também já foi proposto o termo “efeito de antecipação”. Em 2003 observou-se uma queda do número de óbitos no período que sucedeu à onda de calor, citada anteriormente. Os pesquisadores acreditam que o mesmo acontecerá neste ano. Por fim, a terceira explicação é decorrente dos efeitos indiretos do confinamento na vida das pessoas, com diminuição de mortes por outras causas, como por exemplo acidentes de automóveis e motocicletas.

Guillot e Khlát lembram que sua estimativa da expectativa de vida para os franceses em 2020 parte da hipótese de que até o final deste ano os óbitos ocorrerão em número semelhante a 2019, não se levando em conta a possibilidade de uma segunda onda da COVID-19. Segundo eles, se esta ocorrer, será improvável que seu impacto seja tão grande, já que hoje já se conhece melhor a doença, e o sistema de saúde está mais preparado para enfrentá-la.

Também não se levou em conta o possível aumento de óbitos decorrentes do atraso no diagnóstico precoce e tratamento de outras doenças, como o câncer, que o confinamento possa ter acarretado. Os autores duvidam que os efeitos desse atraso tenham sido suficientemente grandes para modificar suas estimativas. Por outro lado, poderia haver uma diminuição do número de óbitos até o final do ano, por exemplo pelo efeito de colheita. Se assim for a queda da expectativa de vida seria atenuada e, num caso extremo, até ser observada uma pequena elevação, como ocorreu com os homens em 2003 não obstante a onda de calor.

Resumindo, mesmo com toda a incerteza envolvida nesse exercício, os pesquisadores duvidam que, na prática, a epidemia de COVID-19 vá levar a uma queda não usual da expectativa de vida dos franceses em 2020. Para saber se eles estão certos, só no ano que vem.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Como houve uma segunda onda na França no final do ano de 2020, a queda da expectativa de vida nos homens foi de 0,6 ano, e nas mulheres de 0,3 ano, valores maiores do que os previstos por Guillot & Khlát [2].

REFERÊNCIAS

[1] Guillot M, Khlát M. Épidémie de Covid-19: quel impact sur l'espérance de vie en France? *The Conversation*. 2020 jun. 28. Disponível em: <https://theconversation.com/epidemie-de-covid-19-quel-impact-sur-lesperance-de-vie-en-france-141484>.

[2] Centre d'observation de la société. Espérance de vie: sous le choc du coronavirus. 2021 mar. 16. Disponible em: <http://www.observationsociete.fr/population/evolution-esperance-de-vie.html>.

35. FRIGORÍFICOS E TRANSMISSÃO DE COVID-19

Enviado em 00/00/0000

Frigoríficos são um ambiente que facilita a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2), para o qual são muito favoráveis as baixas temperaturas e umidade relativa muito alta ou muito baixa. Neles abundam superfícies metálicas, nas quais o vírus permanece viável por mais tempo. Lá os trabalhadores ficam aglomerados, manter distanciamento social no ambiente de trabalho é difícil, e eles têm que falar alto ou mesmo gritar para poder se comunicar em função do ruído ambiental. Desta forma eliminam e espalham com mais facilidade gotículas que contêm o vírus, caso estejam infectados. O papel de frigoríficos na transmissão de COVID-19 tem sido cada vez mais reconhecido. De acordo com editorial de autoria de Middleton *et al* publicado em 9 de julho de 2020, na revista britânica *BMJ*, por culpa deles mesmos [1].

Os editorialistas citam um grande surto de COVID-19 ocorrido em Gütersloh, na Renânia do Norte-Vestfália, maior estado alemão em número de habitantes, onde mais de 1500 trabalhadores (dos 7000 existentes) testaram positivo para o SARS-CoV-2, e 640 000 residentes dos municípios afetados tiveram que retornar ao confinamento (*lockdown*). Também mencionam que pelo menos 129 de 300 trabalhadores de um dos maiores abatedouros de frangos de Portugal adoeceram, o que fez que a empresa tivesse que tomar uma série de medidas, inclusive fechamento por uma semana. Acrescentam, ainda, que vários surtos de COVID-19 têm ocorrido em frigoríficos na Inglaterra e no País de Gales. Por fim, identificam a necessidade de que se estude com urgência a possibilidade de transmissão aérea e o papel dos sistemas de filtração de ar, estes implicados no surto alemão.

Segundo Middleton *et al*, há diversos fatores sociodemográficos e ligados à força de trabalho que contribuem para a ocorrência desses surtos: grande parte dos trabalhadores são jovens e mais propensos a infecções assintomáticas; falta de estabilidade no trabalho, que desencoraja os trabalhadores de se declararem doentes por medo de serem despedidos; longos turnos de trabalho; grande número de trabalhadores migrantes aglomerados em alojamentos e transportados em ônibus superlotados; e condições de higiene precárias.

Como surtos de COVID-19 podem ser prevenidos em frigoríficos? De acordo com os editorialistas, essas empresas devem realizar com urgência avaliações de risco e implementar uma série de medidas, entre elas: horário pré-determinado para início, intervalos, e fim dos turnos de trabalho; espaços ao ar livre para uso no intervalos, com o objetivo de diminuir aglomerações; e instalação de barreiras físicas entre os trabalhadores, particularmente nas linhas de produção. Eles também preconizam triagem dos trabalhadores por sintomas, incluindo mensuração da temperatura na entrada no trabalho.

Medidas operacionais devem ser implementadas, tais como como redução da taxa de processamento de animais e carcaças, uso mandatório de máscaras, treinamento sobre colocação e remoção de equipamentos de proteção individual (EPI), instalação de relógios de ponto que não exijam contato físico, e aperfeiçoamento dos regimes de limpeza e desinfecção. Os autores chamam atenção para que os materiais educacionais para os trabalhadores sejam apropriados do ponto de vista cultural, e disponíveis em todas as línguas relevantes – ponto importante na Europa, pelo grande número de trabalhadores vindos de outros países. O uso de máscaras também deve ser obrigatório durante o transporte coletivo, e as empresas devem encorajar que os empregados não trabalhem se estiverem doentes e que pratiquem autoisolamento quando nessa condição. Eles, obviamente, devem ser remunerados durante o período de afastamento do trabalho.

É importante reconhecer precocemente o aparecimento de um surto, o que exige a existência de sistemas de vigilância local robustos. É também essencial que exista um bom entrosamento entre as autoridades de saúde locais, as empresas, serviços de saúde ocupacional, e de serviços de inspeção de saúde e segurança, quando estes existirem. Devem existir planos de contingência para rápida implementação de sistema para testagem, rastreamento de contatos, e isolamento. É fundamental que as empresas reconheçam sua responsabilidade quanto à saúde pública, e cooperem com as autoridades nas situações nas quais o fechamento dos frigoríficos for necessário.

Middleton *et al* citam os exemplos da Alemanha, onde os surtos em frigoríficos levaram ao confinamento de municípios quando o número de reprodução (R; número médio de infecções secundárias produzido por uma pessoa infectada) chegou temporariamente a 2,88, e da Inglaterra, onde a possibilidade da adoção de medidas como confinamento local já é aceita desde o surto de Leicester, no qual foi exposta uma situação conhecida, mas ignorada na prática, de pessoas trabalhando aglomeradas, e sendo muito mal remuneradas pelo trabalho. Melhora nas condições de trabalho e de remuneração dos trabalhadores, inclusive migrantes, assim como acesso dos mesmos à saúde são indispensáveis para encorajar os trabalhadores a procurar atendimento quando doentes.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Taylor *et al* [2] estimaram que, nos Estados Unidos, até 21 de julho de 2020, 6 a 8% dos casos de COVID-19 e 3 a 4% óbitos por esta doença de todo o país ocorreram nas proximidades de frigoríficos, a maioria deles provavelmente decorrentes de disseminação comunitária de infecções pelo SARS-CoV-2 neles originadas.

REFERÊNCIAS

[1] Middleton J, Reintjes R, Lopes H. Meat plants—a new front line in the covid-19 pandemic. *The BMJ*. 2020 jul. 9;370. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2716>.

[2] Taylor CA, Boulos C, Almond D. Livestock plants and COVID-19 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 nov. 30. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/early/2020/11/25/2010115117>. DOI: 10.1073/pnas.2010115117.

36. “UMA GRIPEZINHA”: O VIÉS DE ANCORAGEM E O COMPORTAMENTO DAS PESSOAS EM RESPOSTA À PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 16/07/2020

O efeito de ancoragem-ajuste, descrito nos anos 70 do século passado, diz respeito à forma que os indivíduos desenvolvem seu julgamento frente a fatos complexos e incertos, e depois ajustam suas atitudes e comportamentos quando recebem novas informações, levando em conta as informações recebidas anteriormente. [Dominique Crié](#) e [Karine Gallopel-Morvan](#), no sítio eletrônico *The Conversation*, em sua versão francesa, discutem esse efeito e sua influência na percepção de risco ligado ao novo coronavírus (SARS-CoV-19) e na aceitação, pelos franceses, da orientação sobre o confinamento [1]. Vale lembrar que a pandemia de COVID-19 chegou à Europa vinda da China, e só depois se instalou no continente americano. Quando a COVID-19 chegou à França, só se conhecia a experiência da China e de alguns outros países orientais.

Segundo os autores, estudos feitos a partir dos trabalhos originais de Daniel Kahneman e Amos Tversky revelaram que, quando um indivíduo deve tomar uma decisão num contexto de incerteza, se ele é exposto a novas informações que demonstram que as originais eram imperfeitas, inexatas ou inadequadas para uma nova situação, ele tende a se agarrar na primeira informação que recebeu (a “âncora”), e se ajusta seu julgamento leva em consideração não só as informações atualizadas, mas também as mensagens antigas, não importa se imprecisas.

De acordo com Crié & Gallopel-Morvan, quando um indivíduo tem que processar uma informação complexa, incompleta e incerta, a tendência é que ele procure simplificar o problema. Se uma explicação simples é oferecida, a tendência é que ela seja adotada, por trazer segurança e conforto. A epidemia de COVID-19 é um bom exemplo desse tipo de situação, muito favorável ao desenvolvimento de efeito de ancoragem. A COVID-19 foi, no início da epidemia, chamado de “gripezinha”, termo amplamente utilizado nas redes sociais e pela imprensa. Esse termo acabou satisfazendo, por um certo tempo, uma situação em que pouco se sabia sobre o coronavírus, e que as informações que vinham das autoridades de saúde e dos políticos eram incompletas e falhas.

Crié & Gallopel-Morvan afirmam que o efeito de ancoragem-ajuste é influenciado e reforçado pelos comportamentos e discursos adotados por outras pessoas, como o desrespeito às regras por alguns, pelas informações que circulam nas redes sociais, e pela amplificação de ambos pela mídia. Ele depende, é claro, do conhecimento e da capacidade cognitiva de cada indivíduo. O efeito da ancoragem da “gripezinha” foi reforçado, com o passar do tempo, por vários motivos. Primeiro: os dados sobre a COVID-19 que chegaram da China eram muito menos assustadores comparativamente ao que se observou quando a epidemia chegou à Europa. Além disso, os sintomas iniciais da COVID-19 de fato são os de uma gripe, e por isso no começo não levam à inquietação. Em terceiro lugar, a maioria dos que se infectam com o novo coronavírus têm uma forma leve da doença, ou mesmo não apresentam sintoma algum. Por fim, as observações de que as formas graves acometem principalmente os idosos, e a maioria das pessoas se curam sem necessidade de hospitalização reforçaram o efeito de ancoragem da “gripezinha”.

Uma informação que confunde é o fato de que morreram de COVID-19 no mundo (até 12 de julho) mais de 565 000 pessoas, que é um número alto mas que ainda não ultrapassou o total máximo de mortos anuais pela gripe clássica que, segundo dados da OMS, varia de 290 000 a 650 000. Também não ajuda as pessoas entender o que acontece quando os termos

taxa (ou coeficiente) de mortalidade (que é calculada em relação à população geral) e de letalidade (proporção de mortos entre quem adquiriu a doença) são usados, incorretamente, de forma intercambiável.

Crié & Gallopel-Morvan estudaram o efeito de ancoragem no contexto da pandemia de COVID-19 por meio de uma enquete em uma amostra de 1566 pessoas, representativa de toda França, realizada de 22 a 28 de abril, durante o período de confinamento. De acordo com esse estudo, 28% dos participantes minimizavam o risco ligado à infecção pelo SARS-CoV-2, 34,9% consideravam existir uma probabilidade muito baixa de eles se contaminarem, e 35,6% achavam que não teriam consequências graves se adoecessem. Além disso, 26,7% julgavam que as taxas de mortalidade da COVID-19 e da gripe eram as mesmas, e 17,6% consideravam a COVID-19 como uma “gripe forte”.

Os autores também avaliaram o nível de ajuste dos participantes após receber informações complementares. De acordo com eles, os resultados revelaram que as posições iniciais de alguns determinam seu julgamento ao longo de toda a epidemia. No caso da percepção da COVID-19 como “gripe forte”, esses foram minoria (16,4%). Já que 70,9% reviram sua posição inicial.

A imagem de uma “gripe forte”, pequena evolução em relação à de “gripezinha”, mantida numa parcela não desprezível dos participantes desse estudo depois de várias semanas nas quais a mídia, o poder executivo, e os profissionais de saúde repetiram à exaustão informações sobre a contagiosidade e o perigo da COVID-19, é, segundo Crié & Gallopel-Morvan, uma demonstração clara do viés de ancoragem.

E quais seriam as suas consequências?

Segundo o estudo, 54,7% dos participantes considerados afetados pelo viés de ancoragem – 19,53 % da população total – de alguma forma minimizavam a importância do confinamento. Nesse mesmo grupo, 35% não consideravam efetivas as medidas de barreira recomendadas, tal como uso de máscaras. Também essas pessoas relataram uma média de 4,7 saídas de casa por semana por razões outras que não trabalho, saúde ou compras de primeira necessidade – lembrar que isso durante o período de confinamento. Por outro lado, a percepção da utilidade do uso de máscaras entre todos os participantes subiu de 19% para 72,4% após 5 semanas de confinamento.

Crié & Gallopel-Morvan acreditam que as pessoas, muito embora informadas do perigo que o novo coronavírus representa, e de se serem forçadas a adotar comportamentos de prevenção, são sujeitas a um efeito de ancoragem que resulta, entre outras coisas, de uma forte cobertura das mídias e redes sociais, das *fake news*, das hesitações, das interpretações da realidade, da falta de confiança nos políticos e cientistas, e de uma ausência de discursos de referência. A consequência disso tudo é uma tendência à relativização da virulência do novo coronavírus, que tem um preço a ser pago por parte da população, mesmo jovem e com boa saúde.

Segundo os autores, o viés de ancoragem limitou a adoção rápida de medidas de prevenção como uso de máscaras e distanciamento social que teriam tido maior impacto se adotadas na França desde o início da epidemia. Também fez que o choque e o estresse sentidos pela população quando foi anunciado o confinamento na França, em meados de março, fosse muito grande. De acordo com Crié & Gallopel-Morvan, para fazer com que os comportamentos evoluam de forma rápida em resposta ao surgimento de novas informações, não basta apenas fornecer informações corretas e baseadas em evidências. É necessário que ocorra um equilíbrio entre fórmulas, canais midiáticos e atores, que haja credibilidade das fontes e comunicação no momento apropriado, e que também se leve em conta que as pessoas vão receber novas informações usando como referência as recebidas antes. Nada fácil, segundo eles, mas indispensável para otimizar a prevenção da COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Há diversos artigos na literatura sobre viés de ancoragem na prática médica durante a pandemia. Por exemplo, Yousaf *et al* [2] relatam o caso de um paciente com quadro respiratório e neurológico e diagnóstico confirmado de COVID-19, cujas manifestações neurológicas, inicialmente atribuídas a ela, eram na verdade devidas a uma meningite tuberculosa. A COVID-19 pode cursar com manifestações de comprometimento do sistema nervoso central, que não são incomuns, e a alta probabilidade pré-teste de COVID-19 durante a pandemia pode levar o médico ao viés de ancoragem.

REFERÊNCIAS

- [1] Crié D, Gallopel-Morvan K. Covid-19 et biais d'ancrage: quand notre cerveau nous empêche de prendre la mesure du risque. *The Conversation*. 2020 jul. 12. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-19-et-biais-dancrage-quand-notre-cerveau-nous-empêche-de-prendre-la-mesure-du-risque-141390>.
- [2] Yousaf Z, Siddiqui M, Mushtaq K, Feroz S, Aboukamar M, Mohamedali M, *et al*. Avoiding Anchoring Bias in the Times of the Pandemic! *Case Reports in Neurology*. 2020 out. 9;12(3):359–64. DOI: 10.1159/000509345.

37. REAÇÕES CRUZADAS ENTRE TESTES SOROLÓGICOS RÁPIDOS PARA DIAGNÓSTICOS DE DENGUE E DE INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Enviado em 10/07/2020

No dia 4 de março de 2020 foi publicado *online*, na revista *Lancet Infectious Diseases*, o relato de dois casos clínicos observados em Singapura (ou Cingapura, para contentar gregos e troianos) [1]. O primeiro paciente, um homem de 57 anos, procurou um hospital com quadro de febre e tosse, sendo que a investigação laboratorial revelou leve plaquetopenia (144 000/dl) e teste rápido para dengue negativo. Recebeu alta, mas procurou outro serviço médico por persistência da febre. Nesta avaliação a plaquetopenia se manteve (89 000/dl), mais acentuada do que no exame anterior, surgiu linfopenia, e um teste rápido para dengue foi positivo para IgM e IgG. Foi então feito diagnóstico de dengue, mas como mais tarde o paciente piorou do quadro respiratório foi indicada radiografia de tórax. Pelos achados clínicos e radiológicos foi levantada a suspeita de COVID-19, diagnóstico que foi confirmado por RT-PCR positivo para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) em material colhido por *swab* de nasofaringe. O teste rápido para dengue foi repetido na mesma amostra que havia anteriormente dado resultado positivo, e em nova amostra, sendo que ambas testaram negativas, assim como negativos foram RT-PCR para dengue, Zika e Chikungunya. Ficou assim bem caracterizado que o teste sorológico que tinha dado positivo, e teria confirmado o diagnóstico de dengue, era um falso positivo.

O segundo caso de Singapura foi de uma mulher de 57 anos, com quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao anterior (febre, tosse, trombocitopenia), que teve diagnóstico de dengue por um teste sorológico rápido positivo para IgM, e que posteriormente apresentou piora do quadro respiratório e teve diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR. Da mesma forma que no caso anterior foi comprovado que o teste rápido para dengue (IgM) tinha sido um falso positivo.

Mais recentemente, em 6 de julho, foi postado por pesquisadores indianos, no servidor para ciências médicas e da saúde *medRxiv*, um *preprint* que relata o inverso do ocorrido em Singapura, ou seja, testes sorológicos rápidos falso positivos para SARS-CoV-2 em pacientes com dengue [2]. Nesse estudo, Nath *et al* realizaram teste rápido para IgM e IgG para SARS-CoV-2 em 13 amostras de soro que eram sabidamente positivas para anticorpos contra dengue, amostras estas colhidas em 2017, portanto bem anteriores à pandemia de COVID-19. Destas amostras, cinco foram falso positivas para SARS-CoV-2 IgM (quatro delas) ou IgG (a outra).

Pelos achados desses dois estudos aparentemente os vírus da dengue e o novo coronavírus têm alguma similaridade antigênica, o que explicaria as reações cruzadas. Esses achados têm clara implicação prática, não só para o diagnóstico de COVID-19 e de dengue em regiões onde ambas as doenças estejam sendo transmitidas, como também na interpretação de inquéritos soropidemiológicos para estimar a prevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 onde tenha ocorrido transmissão recente de dengue e a prevalência de anticorpos contra esses vírus (dengue 1, 2, 3 e/ou 4) seja alta.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Não só pode haver reações cruzadas, como também é possível a coinfeção pelos dois vírus, como documentado em um caso na Indonésia [3].

REFERÊNCIAS

[1] Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, *et al.* Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 mar;20(5):536. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4).

[2] Nath H, Mallick A, Roy S, Sukla S, Basu K, De A, *et al.* Dengue antibodies can cross-react with SARS-CoV-2 and vice versa-Antibody detection kits can give false-positive results for both viruses in regions where both COVID-19 and Dengue co-exist. *medRxiv*. 2020 jul 6. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145797>.

[3] Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, Asmara DW, Nainu F, Harapan H, *et al.* Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 jan. ;102: p. 152–154. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115680/>. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.043.

38. QUAL O VALOR DA TRIAGEM DE FEBRE COM TERMÔMETROS INFRAVERMELHOS E CÂMERAS TÉRMICAS PARA SE DETECTAR CASOS DE COVID-19?

Enviado em 22/07/2020

Nestes tempos de pandemia, particularmente quando e onde se tenta sair da quarentena, a orientação quanto à adoção de medidas como distanciamento social, uso de máscaras, e lavagem das mãos / uso de álcool gel tem sido reforçada para tentar minimizar a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) que pode ocorrer em virtude do aumento de contato entre as pessoas. Uma outra medida que tem sido utilizada rotineiramente na prática é a mensuração da temperatura das pessoas na entrada de edifícios, supermercados e outros estabelecimentos comerciais, visando a detecção de febre, que seria indicativa da COVID-19. Para isso são usados termômetros infravermelhos. Já em aeroportos tem sido feita a triagem de passageiros pelo uso de câmeras térmicas, também visando a detecção de febre. O valor de se fazer esse tipo de triagem é discutido por Andrea Fuller e Duncan Mitchell, da Universidade Witwatersrand, da África do Sul, em artigo publicado no *Conversation* [1].

Os autores definem febre como uma elevação temporária da temperatura corporal, que ocorre como parte da resposta de defesa do organismo a infecções, por exemplo por vírus. A detecção de febre requer, idealmente, que se meça a temperatura central do corpo, o que não é factível de se fazer na prática. São consideradas boas aproximações a temperatura oral e a retal, locais onde, no Brasil, não se tem o hábito de aferir a temperatura.

Para se fazer a triagem de pessoas com febre o primeiro problema seria que termômetro utilizar. Para se medir a temperatura de um número grande pessoas num curto espaço de tempo, a solução que se encontrou foi o uso de câmeras térmicas (principalmente em aeroportos), e termômetros infravermelhos, que medem o calor irradiado de uma superfície, e não a temperatura central do corpo.

Medir a temperatura da superfície por câmeras infravermelhas tem se revelado útil em Medicina, por exemplo, para avaliar se enxertos de pele estão tendo boa perfusão sanguínea. No entanto, seu desempenho para estimar a temperatura central do corpo é bastante limitado, porque a temperatura da superfície do corpo humano é muito influenciada por condições ambientais. Num ambiente frio a temperatura na superfície pode ser muito menor do que a temperatura central do corpo. Por outro lado, a temperatura medida na testa com um termômetro infravermelho pode estar mais alta que a temperatura central do corpo quando uma pessoa faz exercício ou fica exposta ao sol. Nesses casos podem ocorrer falsos positivos que acarretarão perda de tempo e dinheiro no acompanhamento dessas pessoas.

Na fase inicial de desenvolvimento de uma febre a pessoa sente frio, há um aumento na produção de calor no corpo pelos calafrios, e a perda de calor diminui porque a pessoa tenta se agasalhar e pela redução do fluxo sanguíneo para a pele. Portanto, a temperatura na pele, nessa fase, caminha na direção oposta à da temperatura central do corpo. Câmeras térmicas e termômetros infravermelhos podem então, nesses casos, não detectar febre – falso negativos – justo quando as pessoas podem estar na fase de maior transmissão da doença.

Pelos exemplos acima, os autores consideram que a temperatura na superfície não é um indicador confiável de febre. Mas mesmo que os termômetros infravermelhos fossem confiáveis para detectar febre da forma como têm sido usados na prática, seu valor para detecção de

COVID-19 não seria bom, pois nem todo paciente com COVID-19 tem febre. Muitos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, crianças em particular, nunca desenvolvem febre. E entre os que desenvolvem sintomas, nem todos têm febre. Fuller & Mitchell citam casuística de hospitais nova-iorquinos, segundo a qual apenas 31% dos pacientes com COVID-19 tiveram febre.

Muito bem, mas essa estratégia de triagem de febre tem sido utilizada na prática. Com que resultados?

De acordo com os autores, câmeras térmicas começaram a ser usadas em aeroportos na epidemia de SARS – outra doença causada por um coronavírus, hoje chamado de SARS-CoV-1 –, em 2002-2003, uso esse que passou a ser em larga escala durante a pandemia de influenza A (H1N1), em 2009. Em ambos os casos essa triagem, mesmo utilizada em associação com intervenções como questionários sobre a saúde dos viajantes, não impediu a introdução desses vírus de transmissão respiratória em outros países. Segundo Fuller & Mitchell, entre mais de 9 milhões de passageiros que entraram no Japão entre 2009 e 2010, 930 foram triados por câmaras térmicas, mas nem um único caso de influenza H1N1 foi diagnosticado entre eles. Outro exemplo foi o da triagem em aeroportos de Serra Leoa durante a epidemia de Ebola entre 2014 e 2016, quando entre mais de 166 000 passageiros nenhum caso de infecção por esse vírus foi detectado. No que diz respeito à COVID-19, os autores citam dados divulgados pela cadeia de televisão por assinatura CNN, de que nenhum caso teria sido detectado entre mais de 30 000 passageiros triados por câmeras térmicas em aeroportos dos Estados Unidos até meados de fevereiro deste ano.

Um possível ponto positivo da triagem por câmeras térmicas tem sido aventado, embora sem confirmação empírica. Seria ele de que o medo de ser detectado por essas câmeras desencorajaria tentativas de passageiros de esconder que estejam doentes, por exemplo, quando querem a qualquer custo retornar para casa. Os autores consideram esse possível benefício insuficiente para justificar esse tipo de triagem. Pelos motivos apresentados, ou seja, termômetros infravermelhos e câmeras térmicas não têm bom desempenho para detecção de febre, COVID-19 muitas vezes cursa sem febre, e a experiência na triagem de COVID-19 e outras doenças transmissíveis em aeroportos não ter sido bem sucedida, eles apoiam a posição de alguns cientistas que têm advogado a suspensão desse tipo de triagem. Fuller & Mitchell apontam ainda o risco ocupacional a que estão expostos os operadores de termômetros infravermelhos, e argumentam que as câmeras térmicas são caras, e que o procedimento de triagem por termômetros infravermelhos também envolve o custo dos profissionais envolvidos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Duas medidas aparentemente consagradas pelo uso, mas que não encontram respaldo nenhum na literatura médica. Não obstante, continuam sendo adotadas. Talvez o motivo esteja na falsa segurança que elas proporcionam em todos que participam desses rituais.

REFERÊNCIA

[1] Fuller A, Mitchell D. So you think investing in fever screening can curb the spread of COVID-19? Think again. *The Conversation*. 2020 jun. 14. Disponível em: <https://theconversation.com/so-you-think-investing-in-fever-screening-can-curb-the-spread-of-covid-19-think-again-140453>.

39. CORTICOIDES, COVID-19 E O PRINCÍPIO DE CACHINHOS DOURADOS

Enviado em 24/07/2020

Postado como *preprint* no *medRxiv* em 22 de junho de 2020, um estudo de Horby *et al*, que faz parte do ensaio clínico britânico RECOVERY, causou grande sensação por ter sido o primeiro a demonstrar que uma droga reduzia mortes em pacientes com formas graves de COVID-19 [1]. Nesse estudo, 2104 pacientes foram randomizados para receber um corticoide, a dexametasona, usada na dose de 6 mg em dose única diária, em comprimido ou por via intravenosa, por 10 dias, e comparados com 4321 que receberam tratamento convencional. O tratamento com dexametasona reduziu a mortalidade (após 28 dias de seguimento) em um terço (29,0% vs. 40,7%) nos pacientes que já recebiam ventilação mecânica invasiva no momento da randomização, e em um quinto (21,5% vs. 25,0%) nos que recebiam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva, ambas diferenças estatisticamente significantes. Redução de mortalidade, porém, não foi observada nos pacientes que não recebiam suporte respiratório quando randomizados (17,0% vs. 13,2%, $p=0.14$). Mesmo antes de sua publicação esses resultados levaram a alteração do protocolo de tratamento do NHS (Sistema Nacional de Saúde, o equivalente britânico do nosso SUS).

No mesmo dia 22 de junho foi publicado no *Journal of Hospital Medicine* um estudo observacional realizado em Nova York, de autoria de Keller *et al*, que avaliou se o tratamento sistêmico com corticoides (prednisona, metilprednisolona ou dexametasona) estava associado com diminuição da mortalidade ou de ventilação mecânica [2]. Nesse estudo foram incluídos 1806 pacientes hospitalizados por COVID-19, 140 dos quais tratados com corticoide nas primeiras 48 horas de internação. Não foi demonstrada associação entre o uso precoce de corticoide e os desfechos estudados, contudo o desfecho “mortalidade ou ventilação mecânica” foi significativamente menor no subgrupo de pacientes com proteína C reativa ≥ 20 mg/dL (*odds ratio* ajustado por variáveis de confundimento 0,20; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,06-0,67). Já no subgrupo com proteína C reativa < 10 mg/dL observou-se o oposto, ou seja, risco aumentado de “mortalidade ou ventilação mecânica” em quem tomou corticoide (*odds ratio* ajustado 3,14; IC 95% 1,52-6,50). De acordo com os autores, os achados do estudo sugerem que a proteína C reativa pode ser útil para distinguir os pacientes que podem se beneficiar de tratamento com corticoides dos que tal tratamento pode ser deletério, mas advertem que eles precisam ser confirmados por estudos prospectivos.

Em matéria publicada na revista de divulgação científica norte-americana *Science News* que discute os achados de Keller *et al*, um entrevistado, médico infectologista que não esteve envolvido naquele estudo, chama atenção para o achado de que o corticoide tem o momento certo de ser administrado [3]. Se dado muito cedo, pode inibir a resposta imune de forma que ela seja insuficiente para combater o coronavírus, e se dado tarde demais o dano causado pelo vírus já estaria feito. Isso é conhecido como princípio de Cachinhos Dourados, em analogia ao conto de fadas no qual a menina conhecida por esse nome prova os pratos de mingau dos três ursos e escolhe aquele que não está nem quente nem frio demais, e sim na temperatura certa. De acordo com o entrevistado, a proteína C reativa, um teste barato e usado comumente como indicador de processos inflamatórios ou infecciosos, pode ser a ferramenta para se determinar o momento certo de se iniciar o uso de corticoide em pacientes com formas graves de COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Uma revisão sistemática e metanálise de 44 ensaios clínicos e estudos observacionais confirmou uma redução na mortalidade a curto prazo e na necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 tratados com corticosteroides [4]. Em contrapartida o estudo sugere que o clareamento do vírus possa ser um pouco mais lento e que haja um aumento nas infecções secundárias relacionados ao uso do corticoide.

REFERÊNCIAS

- [1] Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, *et al.* Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *MedRxiv* 2020 jun. 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
- [2] Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen J-T, Agarwal S, Ross MJ, *et al.* Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of Hospital Medicine*. 2020 jul. 22;15(8): p. 489–493. DOI: <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>.
- [3] Saey TH. A blood test may show which COVID-19 patients steroids will help – or harm. *Science News*. 2020 jul. 22. Disponível em: <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-covid-19-blood-test-patients-steroid-treatment>.
- [4] Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical Care*. 2020 dez;24(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>.

40. UMA VEZ QUE HAJA UMA VACINA CONTRA A COVID-19 REGISTRADA, QUEM SERÁ VACINADO PRIMEIRO?

Enviado em 28/07/2020

Até o dia 27 de julho a Organização Mundial da Saúde listava 25 vacinas candidatas contra a COVID-19 que já estavam em estágio de ensaios clínicos, e outras 139 em estudos pré-clínicos [1]. Até aquele dia apenas cinco dessas vacinas candidatas já haviam iniciado ensaios clínicos de fase 3, que têm como objetivo avaliar eficácia, ou seja, se a vacina previne a aquisição de COVID-19 ou o desenvolvimento de formas graves desta doença, e segurança. Destas cinco, duas delas, uma vacina inativada da empresa chinesa Sinovac, e outra de vetor viral não-replicante, da Universidade de Oxford/AstraZeneca, têm ensaios clínicos conduzidos no Brasil.

Existe expectativa – muito otimista – de que pelo menos uma vacina contra a COVID-19 seja registrada por alguma agência reguladora ainda neste ano, e que já possa ser utilizada na população até o começo de 2021. Mesmo que demore um pouco mais do que isso, espera-se que pelo menos uma, mas provavelmente mais vacinas demonstrem eficácia e segurança em ensaios clínicos, sejam registradas, e possam ser utilizadas em larga escala. Mas são bilhões de pessoas em todo o mundo que não terão sido até lá infectadas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), e que serão elegíveis para a vacinação. Várias das vacinas candidatas exigem mais de uma dose para imunização. Por tudo isso, não haverá vacina suficiente para todos num primeiro momento e por um bom tempo. Que critérios serão utilizados para se definir quem deve ser vacinado primeiro?

Este é um assunto polêmico, que tem provocado muitas discussões e que não parece perto de chegar a um consenso, como se lê em uma matéria publicada no dia 19 de junho na revista norte-americana *Science* [2]. De acordo com o seu autor, Jon Cohen, essa indefinição está acontecendo em um comitê assessor sobre uso de vacinas do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos.

Em alguns pontos, como no caso de profissionais de saúde, não há controvérsia, todos concordam que eles devam ter prioridade. Mas, como afirma um dos entrevistados, a decisão de priorizar leva em consideração aspectos de benefício para a sociedade e outros de proteção ao indivíduo, cujos pesos não são fáceis de se definir.

Os idosos lideram as casuísticas de casos graves e óbitos por COVID-19, e por esse critério deveriam ter prioridade, porém deles se espera uma má resposta imunológica às vacinas. Já os jovens desenvolvem com bem menos frequência formas graves ou fatais quando adquirem COVID-19, porém diversos grupos nos quais predominam pessoas jovens e saudáveis têm atividades ocupacionais nas quais o risco de infecção pelo SARS-CoV-2 é alto, como é o caso de trabalhadores de frigoríficos, soldados e trabalhadores de mercearias. A população carcerária também é predominantemente jovem, mas as condições ambientais das unidades prisionais favorecem a transmissão do novo coronavírus. Há também a questão, considerada por muitos como polêmica, de se priorizar determinados grupos étnicos nos quais a morbidade e mortalidade pela COVID-19 têm sido mais altas.

Para tentar estabelecer quem deve ter prioridade de ser imunizado contra a COVID-19 uma vez que uma vacina esteja disponível, um subgrupo do Comitê Assessor de Imunizações do CDC (ACIP, na sigla em inglês) desenvolveu um plano de cinco níveis para os Estados Unidos, com base em outro plano já existente para vacinas contra influenza pandêmica. Não são fornecidos detalhes na matéria, mas o nível mais alto inclui 12 milhões de pessoas classificadas como tra-

balhadores da área da saúde e de outras áreas, considerados como “críticos”, com as doses iniciais indo para determinados profissionais nas áreas médica, de segurança nacional e outros trabalhadores considerados essenciais. Nos níveis 2 e 3, com um total de 110 milhões de pessoas, estão outros profissionais de saúde e pessoas de 65 anos ou mais, moradores de casas de repouso, e portadores de condições médicas associadas a formas graves de COVID-19. Nos outros dois níveis fica o resto da população geral, de 206 milhões de pessoas.

Nada muito claro, não é mesmo? O grupo de trabalho buscou socorro do Comitê Assessor quando se deparou com a questão de se priorizar ou não membros das comunidades negra, latina e de nativos (“índios”) americanos, nas quais a COVID-19 tem tido um impacto mais alto. Quando a discussão foi para o Comitê, surgiram outras questões: o que seria um profissional de saúde de alto risco, já que médicos e enfermeiras em contato direto com doentes têm acesso a equipamentos de proteção individual efetivos, enquanto há profissionais de saúde que desempenham atividades burocráticas e não atendem pacientes. E quem mais terá prioridade? Os pobres, que vivem aglomerados em habitações pequenas e que, se ficarem doentes, terão consequências econômicas maiores? Os sem-teto? Os professores?

A questão das grávidas se mostra complexa. Estudo recente publicado no *Morbidity and Mortality Weekly Report* com dados de 90 000 mulheres entre 15 e 44 anos de idade, com diagnóstico confirmado de COVID-19, mostrou que as 8200 que estavam grávidas tiveram riscos de admissão em unidade de terapia intensiva ou de requerer ventilação mecânica respectivamente 1,5 e 1,7 vezes mais alto do que as não grávidas [3]. Esses resultados são ajustados por idade, presença de comorbidade (sim ou não) e raça/etnicidade, mas o estudo é considerado como tendo limitações importantes. Não obstante esse senão, há quem defenda que esses dados indicam que gestantes devam ser priorizadas para vacinação contra COVID-19. Um argumento adicional não desprezível é o de que COVID-19 numa grávida também implica em risco fetal. A falta de dados confiáveis, porém, complica a decisão.

Mesmo a priorização de idosos não escapa das controvérsias. Há quem considere que faria mais sentido priorizar a vacinação de jovens, que têm resposta imunológica mais forte, pois isso facilitaria que se atingisse a imunidade de rebanho, com o argumento de que quanto menos vírus em circulação, menor o risco para os idosos.

Nos Estados Unidos, espera-se muito lobby para inclusão de grupos de pessoas como prioritárias, e que isso vá aumentar à medida que se aproxime o registro de uma vacina. Decisões terão que ser tomadas, e provavelmente sem que dados conclusivos estejam já disponíveis.

No Brasil deveremos enfrentar o mesmo problema. Aguardemos os próximos capítulos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

té 26 de março de 2021, oito meses após os dados referidos no texto, a Organização Mundial da Saúde cita 83 vacinas contra a COVID-19 em fase de estudos clínicos, inclusive algumas já aprovadas para uso emergencial ou já com registro (condicional ou definitivo) em diversos países, além de 184 vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico [4].

Profissionais de saúde e idosos, particularmente os institucionalizados, têm sido considerados na grande maioria dos países como os grupos que devem receber maior prioridade para ser vacinados. Depois deles, há bastante heterogeneidade em quem vem depois na fila. Um exemplo interessante é o da população carcerária no Estados Unidos, onde cada estado estabeleceu sua própria lista de prioridades. Em alguns ela está ente as maiores prioridades, em outros está mais para o meio ou fim da lista, em outros ainda nem é relacionada, e em um estado é considerada de nível prioridade diferente dos agentes penitenciários.

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline. *World Health Organization*. 2021 nov. 23. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

[2] Cohen J. The line is forming for a COVID-19 vaccine: who should be at the front? *Science*. 2020 jun 29. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/line-forming-covid-19-vaccine-who-should-be-front>. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd5770>.

[3] Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, *et al*. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 jun. 26;69(25): p. 769-775. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6925a1-H.pdf>.

[4] Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

41. CONFINAMENTO PELA PANDEMIA DE COVID-19 E DIMINUIÇÃO ACENTUADA DA TAXA DE PARTOS PREMATUROS

Enviado em 30/07/2020

Bebês prematuros, por definição aqueles nascidos antes de 37 semanas completas de gestação, representam de 5 a 18% dos nascidos vivos em 184 países, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Complicações de partos prematuros representam a principal causa de mortalidade em crianças até 5 anos, e bebês prematuros, particularmente aqueles nascidos de gestações de menos de 32 semanas têm, além disso, maior probabilidade de apresentar problemas visuais e auditivos, e paralisia cerebral. Há vários fatores de risco para prematuridade conhecidos, como gravidez múltipla, tabagismo, uso de drogas, e intervalo entre gestações menor do que 18 meses, além de complicações da gravidez que exigem antecipar o parto. Tentativas de prevenção da prematuridade não têm tido muito sucesso na prática.

A resposta à pandemia de COVID-19 tem exigido medidas enérgicas de contenção do novo coronavírus (SARS-CoV-2), entre elas o confinamento (*lockdown*), adotada por inúmeros países por períodos de tempo variados. Vários efeitos indesejáveis, particularmente de ordem psicológica, têm sido atribuídos ao confinamento prolongado por várias semanas. Recentemente, porém, surgiram observações de algo inesperado, surpreendente, e muito positivo, que se passou em vários países durante o período de confinamento: a diminuição, por vezes drástica, da taxa de partos prematuros.

Um estudo sobre prevalência de prematuridade na Dinamarca incluiu 31 180 bebês nascidos de gravidez única (não gemelar) entre os dias 12 de março e 14 de abril nos anos de 2015 a 2020 – naquele país o *lockdown* começou em 12 março e começou a ser afrouxado em 15 de abril de 2020 –, e comparou o *odds ratio* de parto prematuro do período de confinamento (2020) com o dos cinco anos anteriores. Cinquenta e oito bebês extremamente prematuros (idade gestacional menor do que 28 semanas) nasceram nos períodos estudados. A taxa de partos prematuros durante o período de confinamento em 2020 foi significativamente mais baixa do que a média dos períodos correspondentes dos anos anteriores (0,19/1000 nascidos vivos vs. 2,19/1000; *odds ratio* 0,09, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,01 – 0,04, $p < 0,001$). Ou seja, houve uma queda de cerca de 90% na taxa de nascimento de bebês extremamente prematuros durante o período de confinamento. Para as outras categorias de idade gestacional ao nascimento não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os períodos estudados para o ano do confinamento e os anos anteriores. Esse estudo foi postado em 23 de maio no *medRxiv*, como *preprint* [1].

Outro estudo, também postado no *medRxiv* como *preprint*, em 5 de junho, foi realizado no Eire (Irlanda), com dados da University Maternity Hospital de Limerick, única maternidade para uma população de 473 000 pessoas, de três condados [2]. Na Irlanda o confinamento ocorreu entre 12 de março e 18 de maio de 2020. O estudo irlandês, chamado pelos autores de um experimento natural, mostra que a taxa histórica de recém-nascidos de muito baixo peso (1000 g a 1449 g) para os meses de janeiro a abril entre 2001 e 2019 – período durante o qual não houve variação temporal significativa –, que foi de 8,18 (IC 95% 7,21 – 9,29) por 1000 nascidos vivos, caiu para 2,17 entre janeiro e abril de 2020. Nesse período não nasceu nenhum prematuro de extremo baixo peso (abaixo de 1 kg) naquela maternidade, enquanto a taxa dessa categoria de prematuros foi de 3,0 por 1000 nascidos vivos para os mesmos meses entre 2001 e 2019.

Segundo os autores irlandeses diversos fatores podem, cumulativamente, ter contribuído para a redução da taxa de nascimento de prematuros durante o confinamento, entre eles suporte

familiar, menor estresse relativo ao deslocamento para o trabalho e ao trabalho propriamente dito, tempo suficiente de sono, menor exposição a infecções, suporte nutricional e exercício adequados, e menor exposição ao cigarro e drogas ilícitas. De acordo com eles e com os dinamarqueses, se os resultados por ambos observados se reproduzir em outros países pode-se conseguir entender melhor os fatores de risco e mecanismos causais para prematuridade, e programar intervenções que possam realmente ter impacto na redução da mortalidade infantil.

Em matéria publicada pelo jornal *The New York Times*, neonatologistas da Austrália, Canadá, Estados Unidos e Países Baixos dão depoimentos sobre experiências em seus respectivos países que corroboram os achados dos estudos irlandês e dinamarquês [3].

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um estudo de coorte realizado entre 1 de abril e 31 de maio de 2021 com a utilização de um registro que cobre 92% dos nascimentos da Suécia não demonstrou risco aumentado de nascimento de prematuros ou de natimortalidade em comparação aos mesmos meses nos anos de 2015 a 2019 [4]. Não há uma explicação clara para as diferenças observadas em relação aos estudos da Dinamarca e da Irlanda. Uma diferença entre a Suécia e esses dois países é que a Suécia não adotou uma política de confinamento (*lockdown*).

REFERÊNCIAS

- [1] Hedermann G, Hedley PL, Baekvad-Hansen M, Hjalgrim H, Rostgaard K, Poorisrisak P, *et al.* Changes in premature birth rates during the Danish nationwide COVID-19 lockdown: a nationwide register-based prevalence proportion study. *MedRxiv*. 2020 maio 23. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.22.20109793v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20109793>.
- [2] Philip RK, Purtill H, Reidy E, Daly M, Imcha M, McGrady D, *et al.* Reduction in preterm births during the COVID-19 lockdown in Ireland: a natural experiment allowing analysis of data from the prior two decades. *MedRxiv*. 2020 jun. 5. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20121442v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20121442>.
- [3] Preston E. During coronavirus lockdowns, some doctors wondered: where are the preemies? *The New York Times*. 2020 jul. 19. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/07/19/health/coronavirus-premature-birth.html>.
- [4] Pasternak B, Neovius M, Söderling J, Ahlberg M, Norman M, Ludvigsson JF, *et al.* Preterm Birth and Stillbirth During the COVID-19 Pandemic in Sweden: A Nationwide Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2021 jun. 1;174(6):873–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428442/>. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-6367>.

42. NA VOLTA ÀS AULAS AS CRIANÇAS DEVEM USAR MÁSCARAS E OS PAIS PODEM AJUDÁ-LAS

Enviado em 03/08/2020

Meg Sorg é uma professora de Enfermagem Pediátrica na Universidade Purdue, que fica no Estado de Indiana, nos Estados Unidos. Ela é também mãe de quatro filhos, sendo que os dois mais velhos já estão na escola, no correspondente aos nossos segundo e terceiro anos do ensino fundamental. Essas duas crianças devem voltar a frequentar a escola, presencialmente, em meados de agosto. Sorg discute, em artigo publicado na edição norte-americana do sítio eletrônico *The Conversation*, como será tratada a questão do uso de máscaras faciais pelas crianças, e a importância dos pais para que ele se faça da melhor maneira possível.

Sorg explica em seu artigo a importância das máscaras, mesmo as caseiras, de pano, para reduzir a quantidade de partículas virais eliminadas por pessoas infectadas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). A escola onde as crianças irão estudar requer o uso de máscaras a partir do terceiro ano, mas a autora acredita que todas as crianças que possam usar máscaras devem fazê-lo, e por isso seus dois filhos deverão usá-la, mesmo o que não tem obrigação para tal pelas regras da escola.

De acordo com Sorg, muitas escolas nos Estados Unidos optaram por começar o ano escolar 2020-2021 – lá, o ano letivo começa no segundo semestre – com ensino à distância, mas outras, como a de seus filhos, irão adotar um sistema híbrido que combina instrução presencial e à distância. Na maioria dos estados a idade mínima obrigatória para uso de máscaras em público é de 10 anos, mas em outros – ela cita os estados de Massachusetts, Califórnia e Connecticut – essa idade é mais baixa, podendo ser até a partir dos dois anos. Segundo a autora, que cita como fonte o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), respeitadas algumas exceções ligadas a doenças respiratórias e neurológicas de base, a partir dos dois anos de idade é seguro o uso da máscara, já que antes disso existe o risco de sufocamento.

Na prática, todas as crianças em idade de frequentar a escola presencialmente podem, então, usar com segurança máscaras por todo o dia. Nos Estados Unidos o ensino é em período integral, e somando-se o tempo que as crianças passam em sala de aula com o tempo passado no transporte escolar e na entrada e saída da escola e das salas de aula, chega-se a um total de até oito horas. As máscaras só deverão ser retiradas nos horários de merenda e, possivelmente, durante exercícios físicos, momentos em que o distanciamento social deve ser mais rigoroso.

No artigo a autora orienta que as máscaras devem cobrir o nariz e a boca e também, de forma confortável, o queixo. Máscaras para uso pediátrico têm de 5 a 10 polegadas (12,7 a 25,4 cm) de largura, e as opções podem ser pequenas ou grandes demais dependendo do tamanho da criança. A mesma máscara pode ser usada ao longo do dia, a menos que se molhe ou se suje. Toda criança deve trazer para a escola uma máscara de reserva, e como as máscaras devem ser lavadas após o uso, não devem ser usadas dois dias em seguida – a menos que sequem a tempo.

Muito embora crianças e adolescentes tenham maior probabilidade de ter formas leves ou assintomáticas da COVID-19, o uso das máscaras é muito importante para a proteção das pessoas que entram em contato com elas, como professores, funcionários das escolas, e motoristas de ônibus escolares.

Os pais podem e devem desempenhar um papel importante para que seus filhos, crianças ou adolescentes, usem as máscaras, e que o façam corretamente. Deve-se explicar claramente para

crianças de até cinco anos que, se elas usarem máscara, isso vai ajudar outras pessoas a não se infectarem com o vírus. Elas devem entender que, se todos fizerem isso, menos pessoas ficarão doentes, e a pandemia acabará mais cedo. Como na escola elas são ensinadas a obedecer às regras, para as crianças que já saíram da pré-escola o uso da máscara deve ser colocado como uma regra que deve sempre ser seguida. Adolescentes podem relutar em usar máscaras com medo de parecer diferentes. No caso deles deve se apelar para o ângulo social: desde que eles vejam que todos estão usando máscaras, também as usarão.

As crianças devem aprender que para otimizar o seu poder protetor, as máscaras devem ser utilizadas corretamente. Se o nariz e a boca estiverem cobertos, melhor será o bloqueio de partículas virais. Deve-se evitar de tocar a face ou ficar ajustando a máscara quando ela estiver sendo usada. As crianças devem lavar as mãos ou desinfetá-las com álcool em gel antes e depois de colocar suas máscaras, e depois deixar as máscaras no lugar, sem mexer nelas.

A autora sugere que as famílias pratiquem com as crianças em casa, antes do início das aulas, a colocar as máscaras corretamente, cobrindo nariz e boca, manter suas mãos longe delas, e depois retirá-las e colocá-las para lavar. Isso não deve ser deixado a cargo das professoras, que não só não terão como fazê-lo com todas as crianças, como também deverão manter distanciamento social, na medida do possível.

Segundo Sorg, como as crianças gostam de fazer tudo sozinhas, ensiná-las corretamente como colocar a máscara e como proceder durante o seu uso, e depois deixar por conta delas pode ser a melhor forma de obter a sua colaboração. Já os pré-escolares gostam de imitar, de modo que vão necessitar de bons exemplos dos pais e irmãos mais velhos. É este é um ponto para o qual a autora chama muito a atenção: pais e guardiões devem se dar conta da influência que têm sobre as crianças. Se pais, mães e o resto da família utilizar máscaras fora de casa e onde mais for indicado ou exigido, já será um grande passo para que as crianças menores façam o mesmo na escola.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A orientação de uso de máscaras em crianças apenas a partir dos 2 anos de idade permanece. Há diversos vídeos para crianças no YouTube sobre como devem usar máscaras caseiras. Um deles, do Children's Hospital Colorado, em inglês, é bem curto – dura menos de dois minutos e meio – mas mesmo assim bastante informativo [2].

REFERÊNCIAS

[1] Sorg M. Kids need to wear masks when they go to school in person, and parents can help them get the hang of that. *The Conversation*. 2020 jul. 29. Disponível em: <https://theconversation.com/kids-need-to-wear-masks-when-they-go-to-school-in-person-and-parents-can-help-them-get-the-hang-of-that-143389>.

[2] Children's Hospital Colorado. Kids and Masks: How to Properly Wear a Face Covering During COVID-19. 2020 out. 12. *Children's Hospital Colorado*. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=lt68rFG9Wq4>.

43. ALEITAMENTO MATERNO POR MÃES INFECTADAS PELO NOVO CORONAVÍRUS É SEGURO

Enviado em 31/07/2020

Ainda se conhece pouco sobre as consequências maternas e fetais da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em grávidas. No caso de puérperas que estavam sabidamente infectadas por este vírus no momento do parto não há consenso na orientação a ser seguida, sendo que uma delas, com base em pequenas séries de casos e opinião de especialistas, é a de separar as mães dos bebês e de alimentá-los com fórmulas infantis por pelo menos 14 dias.

Num estudo de coorte realizado nos Estados Unidos por Salvatore *et al*, todos os neonatos de mães positivas para o SARS-CoV-2 (por *swab* de nasofaringe) no momento do parto, nascidos em três hospitais nova-iorquinos entre 22 de março e 17 de maio de 2020, foram identificados [1]. Triagem universal de todas as grávidas internadas em trabalho de parto era a política naqueles hospitais, adotada após ter sido observada a transmissão do novo coronavírus para profissionais de saúde por parturientes assintomáticas. Foi dada permissão às mães para ter contato direto e amamentar os recém-nascidos na sala do parto, mas a partir daí elas tinham que usar máscaras cirúrgicas sempre que estivessem próximas a eles, e que lavar as mãos antes de qualquer contato com eles, inclusive na amamentação. Os neonatos ficavam numa *isolette* fechada (tipo de incubadora), separados das mães pela distância de 6 pés (1,83 m), exceto durante o aleitamento. Foi feito teste para SARS-CoV-2 para os neonatos por RT-PCR em material de *swab* de nasofaringe, colhido às 24 horas, aos 5-7 dias, e aos 14 dias de vida. Os neonatos também foram clinicamente avaliados por telemedicina quando completaram um mês de vida.

De 1481 partos, 116 (8%) das mães testaram positivo para SARS-CoV-2. Dos 120 neonatos filhos dessas mães, nenhum testou positivo para SARS-Cov-2 ao fim do primeiro dia de vida. Destes, 106 foram corretamente encaminhados e incluídos na coorte. Oitenta e dois deles – 36 (44%) nascidos de cesárea, e 68 (83%) a termo – foram acompanhados até 5-7 dias, sendo que 68 (83%) deles permaneceram no mesmo quarto que as mães (*rooming-in*), dos quais 64 receberam aleitamento materno. Setenta e nove (96%) e 72 (88%) desses 82 repetiram o RT-PCR, respectivamente entre 5-7 dias e aos 14 dias de vida, que foi negativo em todos. Nenhum dos neonatos apresentou sintomas de COVID-19. Quando em casa, depois da alta hospitalar de mãe e neonato, de 73 pais 62 (85%) relataram sempre usar máscaras e praticar higiene das mãos, 6 (8%) de fazê-lo frequentemente ou às vezes, e 3 (4%) de nunca fazê-lo, não obstante as recomendações recebidas; no caso de duas famílias as informações não estiveram disponíveis.

Os achados desse estudo sugerem que a adoção de precauções de higiene corretas, incluindo o uso de máscaras cirúrgicas são suficientes para permitir que as mães, mesmo infectadas pelo SARS-CoV-2, possam conviver e amamentar seus filhos recém-nascidos.

Em um comentário sobre esse estudo, publicado na mesma revista, Melissa Medvedev, do Departamento de Pediatria da Universidade da Califórnia em São Francisco, dá exemplos da orientação conflitante que existe quando há suspeita de a mãe estar com COVID-19 [2]. Segundo ela, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas, do Reino Unido, recomendam que mãe e neonato compartilhem o mesmo quarto e que o neonato seja amamentado, desde que precauções apropriadas sejam seguidas, com base no argumento de que os benefícios do aleitamento materno superam os riscos potenciais de transmissão do novo coronavírus. Já a Academia Americana de Pediatria recomenda a separação de mãe e neonato desde o nascimento, com alimentação do neonato com leite materno extraído, dada por cuidador(a) não infectado(a).

Segundo Medvedev, os dados de Salvatore *et al* indicam que a transmissão perinatal do SARS-CoV-2 é improvável, e que permitir o *rooming-in* e o aleitamento materno é seguro, desde que seguidas as precauções apropriadas. De acordo com ela, algumas questões importantes permanecem sem resposta, como a quantificação da incidência de complicações nas grávidas e nos neonatos, e o entendimento das taxas e vias de transmissão vertical e horizontal, inclusive de transmissão assintomática. Para isso serão necessários dados populacionais robustos. Também serão necessários estudos para determinar a efetividade de medidas de prevenção e controle de infecção no cuidado neonatal.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A Academia Americana de Pediatria atualmente recomenda o aleitamento materno por mães infectadas pelo SARS-CoV-2 em moldes semelhantes às recomendações da OMS e do Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas do Reino Unido, de acordo com o seu guia *Breastfeeding guidance post hospital discharge for mothers or infants with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection* [3], atualizado em 11 de fevereiro de 2021.

REFERÊNCIAS

- [1] Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, *et al*. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020 jul. 23;4(10). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30235-2/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2).
- [2] Medvedev MM. Management of mother–newborn dyads in the COVID-19 era. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020 jul. 23;4(10). p. 710-711. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352464220302418?via%3Dihub>. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30241-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30241-8).
- [3] Breastfeeding Guidance Post Hospital Discharge for Mothers or Infants with Suspected or Confirmed SARS-Co V-2 Infection. Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/>.

44. NA REABERTURA DAS ESCOLAS SURTOS DE COVID-19 SERÃO INEVITÁVEIS, SEGUNDO PROFESSOR CANADENSE

Enviado em 05/08/2020

As escolas vão reabrir na província de Ontário, a mais populosa do Canadá, a partir de setembro, que é quando normalmente começa o ano letivo naquele país. Segundo Joseph Magnet, professor de Direito da Universidade de Ottawa, que escreve na edição canadense do sítio eletrônico *The Conversation*, os pais das crianças que voltarão às aulas têm duas preocupações: as crianças e suas famílias estarão seguras com esse retorno? E o aprendizado das crianças, será adequado? [1]

O autor não deixa dúvidas de seu ponto de vista: ele é contra a reabertura das escolas agora. Para ele as crianças só deveriam voltar às aulas em janeiro, ou mesmo apenas em setembro de 2021, quando o vírus estiver suficientemente sob controle e as escolas estiverem seguras. Até lá, pensa ele, os focos da província devem estar no fornecimento de recursos para as escolas e em desenvolver ensino à distância de qualidade.

Magnet cita um especialista em infectologia pediátrica, segundo o qual a ocorrência de surtos de COVID-19 será inevitável. O raciocínio é simples: entre as crianças que retornarão às aulas haverá algumas que serão portadoras assintomáticas do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Elas transmitirão o vírus para outras crianças, professores e funcionários, que por sua vez o levarão para suas casas.

Foi o que se observou em mais de 20 países onde já ocorreu a reabertura das escolas na primavera passada (do hemisfério norte), sempre seguida do surgimento de novos surtos. China, Israel e Coreia do Sul são países citados como exemplos de onde esses surtos acarretaram novo fechamento de escolas, mesmo que temporário. Os poucos países que nunca fecharam as escolas também experimentaram surtos escolares de COVID-19. Na Alemanha, a proporção de casos em crianças e adolescentes abaixo de 19 anos dobrou no período de dois meses após a reabertura das escolas. No Canadá ocorreu o mesmo nas províncias do Quebec e da Colúmbia Britânica. Surtos semelhantes também ocorreram em creches nas duas maiores cidades canadenses, Toronto e Montreal.

A reabertura das escolas em setembro parte de uma premissa falsa, que é a de que as aulas têm que recomeçar naquele mês, diz o autor. As 72 escolas de Ottawa, que é a capital do Canadá, reabrirão com aulas presenciais cinco dias por semana, “da forma mais segura possível, através da adoção de medidas factíveis de prevenção e controle de infecção.”

Magnet se pergunta se as escolas têm como implementar, até setembro, medidas de saúde pública que possam reduzir o risco de surtos de COVID-19 para um número tolerável. Ele acredita que, para a maioria das cidades da província, a resposta é um sonoro “não”. Isso porque, segundo ele, para conter os inevitáveis surtos haveria necessidade de recursos humanos, físicos e financeiros em grande volume, que não estão disponíveis, e tempo para planejar, organizar e implementar, tempo esse que já se esgotou.

Em Ontário, os alunos do ensino básico e, em algumas escolas, do equivalente ao nosso ensino médio retornarão às aulas presenciais cinco vezes por semana, enquanto os demais alunos de ensino médio, em grupos de até 15, alternarão dias na escola com dias de ensino à distância. As medidas de segurança não são as ideais. Por exemplo, como a estrutura física da maioria das escolas não permite que se adote o distanciamento de dois metros, as regras são que se mantenha o maior distanciamento possível. Não será exigido uso de máscaras até para alunos do terceiro ano, não serão instaladas divisórias de acrílico para contornar o problema do distanciamento e o do não uso de máscaras por parte dos alunos, e não haverá reformas nos

prédios das escolas para torná-las mais seguras. As escolas não testarão os alunos para infecção pelo novo coronavírus, professores/funcionários e alunos é que terão o ônus de se autotestar diariamente – o artigo não explica como isso deverá ser feito.

De acordo com Magnet, Ontário tomou a decisão de retorno às aulas em meio a inúmeras incertezas, quando na verdade a única certeza que se tem é que ocorrerão surtos escolares de COVID-19. A dimensão das consequências destes em termos da comunidade não se pode saber por ora, mas o autor chama o que está sendo feito de um experimento, o que para ele é inaceitável. Por isso sua opinião de que as escolas não deveriam reabrir agora. Para ele agora seria o momento de reformá-las para permitir que elas possam adotar os melhores protocolos de segurança possíveis. Também seria o momento de se conseguir recursos para testar diariamente cada criança para o coronavírus – aqui ele está se referindo a teste alternativo ao RT-PCR, mais simples e barato, que permita o diagnóstico de infecção aguda, por exemplo, em amostra de saliva em pessoas sintomáticas ou assintomáticas. Na opinião de Magnet os governos federal e provincial deveriam organizar e financiar o desenvolvimento desse tipo de teste, para que ele pudesse estar disponível nas escolas em janeiro ou setembro de 2021.

No que diz respeito à qualidade do ensino à distância, o autor julga que o que se ofereceu entre março e junho foi um fiasco, que ele acredita que deverá continuar já que o plano de volta às aulas não prevê mudanças. Na opinião de Magnet há necessidade de um grande investimento em educação à distância, que segundo ele é uma ciência relativamente nova e que deve ser interativa e focada no estudante, muito diferente da mera reprodução *online* das práticas de ensino presenciais, que é o que ele diz ter ocorrido em Ontário de março até junho. Segundo ele, há necessidade de contratar especialistas para ajudar os professores a adaptar seus cursos em formato apropriado para ensino à distância. Os professores devem receber treinamento nessas técnicas, e deve haver previsão orçamentária para esses gastos. Do jeito que está, diz ele, cabe aos professores e às famílias dos alunos se virarem por conta própria.

De acordo com Magnet, tanto professores como os alunos e suas famílias necessitam apoio. Ele defende que, se investimentos forem feitos agora, eles se pagarão por muitos anos já que haverá uma transformação no ensino fundamental e no ensino médio. O autor crê que a situação que se vive hoje representa tanto um desafio como uma oportunidade. E vê que a província de Ontário tem dezenas de milhares de professores prontos para aceitar esse desafio, cabendo àquela província lhes dar os meios para aproveitar essa oportunidade.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A reabertura das escolas durante a pandemia tem sido um assunto bastante controverso, pois a questão não é apenas de “se” ou “quando”, mas também de “como”. A alternativa a ela, o ensino à distância, tem muitas limitações mesmo para quem tem acesso a computador, celular, internet, e local apropriado para estudar, e deixa muito a desejar no que diz respeito à socialização dos estudantes. A preocupação quanto à qualidade do ensino à distância e ao treinamento dos professores sobre técnicas apropriadas para essa forma de ensino revela um aspecto que necessita bastante atenção, pois o fechamento temporário das escolas de acordo com a situação da pandemia de COVID-19 pode se tornar necessário por um tempo bem mais longo do que se imaginava.

REFERÊNCIA

[1] Magnet J. Coronavirus outbreaks are inevitable as Ontario plans to reopen schools. *The Conversation*. 2020 jul. 28. Disponível em: <https://theconversation.com/coronavirus-outbreaks-are-inevitable-as-ontario-plans-to-reopen-schools-142975>.

45. IMUNIDADE CELULAR E PROTEÇÃO CONTRA A COVID-19

Enviado em 12/08/2020

Desde o início da pandemia de COVID-19 fala-se muito sobre anticorpos contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2), em parte no contexto de testes diagnósticos que têm como base a sua detecção, em parte com referência à imunidade coletiva (ou de rebanho), seja ela adquirida por infecção natural ou induzida por vacinas. Trabalhos mais recentes têm sugerido que, além da imunidade humoral (mediada por anticorpos), também a imunidade celular desempenha um papel importante na defesa do organismo humano à infecção por esse vírus. Matilde Cañelles e Maria Mercedes Jiménez, do Centro de Ciências Humanas e Sociais de Madri, resumem, em artigo publicado na versão em espanhol do sítio eletrônico *The Conversation*, aspectos de interesse da imunidade celular aplicados à COVID-19 [1].

A primeira resposta do organismo a um patógeno, por exemplo um vírus, é uma resposta imune inata, que independe do agente infeccioso e na qual predomina o papel de células fagocitárias denominadas macrófagos. Se essa resposta inicial não é suficiente, entra em ação o sistema imunitário adaptativo ou adquirido, em que participam outras células, os linfócitos, responsáveis pela produção de anticorpos e pela memória imunológica. Há ainda dois tipos de células imunes, as gamadelta ($\gamma\delta$) e as *natural killer* (NK), que assim como os macrófagos são inespecíficas, mas podem desenvolver memória a patógenos a que tenham atacado, se bem que não reconheçam proteínas específicas desses microrganismos. Já os linfócitos respondem a determinadas proteínas do patógeno.

Entrando no tema imunidade celular, as autoras apresentam os linfócitos T, que são tipos de leucócitos (glóbulos brancos) que amadurecem no timo – daí o T do nome –, pequeno órgão intratorácico que se situa abaixo do esterno e à frente do coração. Essas células circulam no sangue e na linfa como linfócitos ditos *naive*, sendo cada uma delas específica contra um organismo infeccioso. Se a resposta inata não é suficiente para eliminar o patógeno, restos deste permanecem nos nódulos linfáticos e no baço, e ativam os linfócitos T *naive*, que ali chegam via sistema linfático e os reconhecem. São, então, ativadas, e passam a se chamar células T efetoras, que combatem o patógeno. Depois de eliminá-lo a maioria dessas células morre, mas algumas se transformam em linfócitos T de memória, que migram para os órgãos e lá permanecem (células T residentes), além de circular pelo sangue e pela linfa. Se a pessoa se expõe posteriormente ao mesmo patógeno há uma resposta das células T residentes, que mandam instruções para o sistema imune inato, ao mesmo tempo em que começa a produção de anticorpos. O processo de eliminação do patógeno numa segunda exposição ao mesmo é muito mais rápido, pois não precisa “começar do zero” pela resposta inata, e dura a metade do tempo (7 dias versus 14 dias) em comparação à resposta inicial. Numa segunda exposição os linfócitos T de memória respondem de imediato, não precisando passar pelos nódulos linfáticos e pelo baço. As autoras observam que, por esses motivos, uma vacina ideal deve gerar células T de memória, além dos anticorpos.

De acordo com Cañelles & Jiménez, no caso da COVID-19 pode-se observar um desaparecimento rápido dos anticorpos, e talvez uma proteção duradoura contra essa doença tenha mais a ver com a imunidade celular. Documentar isso na prática não é simples. Testes laboratoriais para detecção de linfócitos T específicos para um determinado patógeno são complexos e caros, e apenas realizados em determinados centros de pesquisa e hospitais. São estudos realizados nessas instituições que têm demonstrado que células T de memória de resfriados antigos – causados por outros coronavírus – podem reagir contra o SARS-CoV-2. Há também casos

documentados de pessoas infectadas por este vírus que não apresentam anticorpos. Por isso, cada vez mais se tem dado ênfase à avaliação da resposta celular nos ensaios clínicos de vacinas candidatas contra a COVID-19.

As autoras explicam que há dois motivos importantes para a avaliação da imunidade celular em ensaios clínicos com vacinas. O primeiro, como mencionado acima, é para se avaliar se existe memória duradoura. O segundo é para se assegurar que a vacina não causará efeitos indesejáveis. Quanto a esses, vale lembrar que as células T são responsáveis por dois tipos de resposta: Th1, que não leva a efeitos indesejáveis, e Th2, que pode produzi-los por induzir resposta inflamatória aumentada. O tipo de resposta celular produzida pode ser avaliado pela dosagem, no sangue, de substâncias produzidas pelos linfócitos T: interferon gama (IFN-gama) e interleucina 2 (IL-2), no caso da resposta Th1, e as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, no caso da resposta Th2. As vacinas deverão ser mais efetivas se, além da resposta humoral (produção de anticorpos) forem capazes de induzir resposta celular.

Cañelles & Jiménez notam que, dada a importância de se avaliar a resposta celular a novas vacinas para se saber se uma pessoa está imune ao SARS-CoV-2, seria importante se fosse desenvolvida uma forma mais simples de se estudar os linfócitos T de pessoas que supostamente foram infectadas mas não apresentam anticorpos.

Segundo as autoras sabe-se, pelos resultados de estudos em macacos vacinados, que são detectados linfócitos T do novo coronavírus até quatro semanas após a infecção desses animais pelo mesmo, o que pode indicar efetividade da vacina. Ainda não houve tempo suficiente para se obter informações – e será importante fazê-lo – sobre a presença dessas células 6 meses e um ano após a infecção. Avaliações semelhantes da resposta celular deverão ser feitas nos estudos clínicos, para que se saiba se as vacinas irão provocar uma resposta imune duradoura, mediada pelas células T, independentemente dos níveis de anticorpos cuja produção venham a induzir.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Conforme noticiado no *BMJ* em 2 de novembro de 2020 [2], com base nos resultados de um estudo postado como *preprint*, imunidade celular robusta persiste por pelo menos seis meses após infecções leves ou mesmo assintomáticas pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

[1] Cañelles López M, Jiménez Sarmiento MM. Células T al rescate: mucho más que anticuerpos en la inmunidad contra COVID-19. *The Conversation*. 2020 ago. 5. Disponível em: <https://theconversation.com/celulas-t-al-rescate-mucho-mas-que-anticuerpos-en-la-inmunidad-contra-covid-19-143774>.

[2] Wise J. Covid-19: T cell response lasts for at least six months after infection, study shows. *The BMJ*. 2020 nov. 2;371:m4257. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4257>.

46. A VACINA SABIN PROTEGE CONTRA A COVID-19?

Enviado em 06/08/2020

Os programas de imunização estão entre as maiores intervenções de saúde pública de todos os tempos, tendo diminuído de forma marcante a mortalidade e a morbidade por várias doenças transmissíveis por todo o mundo. Uma vacina foi a principal intervenção responsável pela erradicação da varíola, única doença humana erradicada até hoje. Outra doença, a poliomielite (paralisia infantil), já foi eliminada em grande parte do mundo e está em vias de erradicação, basicamente pela efetividade da imunização contra essa doença pelas vacinas atenuada (feitas com vírus vivos de virulência reduzida) e inativada, realizadas nos primeiros meses de vida.

As vacinas induzem imunidade específica e, em geral, de longa duração, pela formação de anticorpos neutralizantes (imunidade humoral) e/ou pela ativação da resposta imune celular contra patógenos específicos (imunidade celular). Existem evidências, porém, no caso de vacinas vivas atenuadas, de que elas induzem mecanismos da chamada imunidade inata, incluindo a formação de interferon, que também protegem, pelo menos temporariamente, as crianças vacinadas contra doenças causadas por patógenos não relacionados. Com base nessas evidências, Chumakov *et al* discutem, em artigo publicado em 12 de junho de 2020 na revista *Science*, o possível papel da vacina oral contra a poliomielite (VOP), que é uma vacina de vírus atenuado, na proteção temporária contra a COVID-19.

A VOP, também conhecida como vacina Sabin, era, tradicionalmente uma vacina trivalente composta pelos três vírus causadores da poliomielite, denominados 1, 2 e 3, atenuados. Atualmente emprega-se nos programas de imunização a vacina bivalente contra os vírus 1 e 3 e, ocasionalmente, em determinadas circunstâncias, em resposta a surtos, vacinas monovalentes. Ainda na década de 1950, nos primeiros ensaios clínicos com a VOP verificou-se a redução do número de outros vírus isolados nos vacinados em comparação com quem recebeu placebo. Em 1959, um surto de poliomielite pelo poliovírus tipo 1, em Singapura, foi controlado por vacinação com a vacina monovalente contra o poliovírus tipo 2, presumivelmente por interferência viral mediada por imunidade inata, já que não existe neutralização cruzada entre anticorpos específicos contra cada tipo de poliovírus.

Nas décadas de 1960 e 1970 foram conduzidos grandes estudos clínicos para avaliar a prevenção não específica de doenças pela VOP, que envolveram mais de 60 000 indivíduos, e que revelaram que a morbidade causada pelo vírus da influenza foi reduzida em 3,8 vezes. Em 1975, vacinação em massa com VOP ajudou a controlar, na Bulgária, um surto por enterovírus 71, que causava um quadro semelhante ao da poliomielite. Num ensaio clínico controlado randomizado realizado em Guiné Bissau, VOP administrada ao nascimento diminuiu a mortalidade infantil em cerca de 32%. Campanhas de imunização nacionais semestrais ou anuais com VOP reduziram a mortalidade por todas as causas em 19%, com redução adicional de 13% em cada campanha subsequente. Dependendo da idade, a cada 68 a 230 crianças vacinadas, um óbito era prevenido dentro dos primeiros três anos de vida. Ressalta-se que isso se observou na ausência de circulação do vírus da poliomielite selvagem, o que reforça a hipótese da proteção inespecífica causada pela VOP. Em ensaios clínicos controlados randomizados realizados em Bangladesh o grupo de crianças pequenas que recebeu VOP mostrou redução da carga de doença diarreica bacteriana quando comparado ao que recebeu vacina inativada da poliomielite (VIP). Também numa comparação entre VOP e VIP, na Finlândia, os que receberam a vacina oral atenuada tiveram menos otite média aguda diagnosticada por médico. Por fim, um estudo re-

prospectivo dinamarquês mostrou associação entre uso de VOP e redução de internações por infecções respiratórias em crianças.

Um painel de especialistas reunido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) concluiu, em 2014, haver evidências de efeitos não específicos de vacinas vivas – não apenas a VPO, e nem só vacinas contra vírus – na redução de mortalidade em crianças, que excedem os efeitos nas doenças por elas prevenidas. O mesmo não acontece com vacinas inativadas, o que sugere que a multiplicação dos microrganismos atenuados tem algum papel na resposta imune mais ampla. O efeito protetor não específico pode ser mediado por interferon, mas esse não parece ser o único mecanismo. O artigo não menciona nenhum estudo sobre mecanismo de proteção que tenha sido realizado com VOP. A duração da proteção inespecífica conferida por vacinas vivas não é conhecida, mas tem sido observada permanecer por meses e até anos após a vacinação.

No caso da COVID-19, segundo os autores, há relatos de que nessa doença pode ocorrer supressão das respostas imunes inatas. Se assim for, vacinas vivas atenuadas poderiam aumentar a resistência do organismo à infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Chumakov *et al* sugerem que o uso de VOP para prevenir a COVID-19 deve ser estudado. De acordo com eles, como tanto os coronavírus como os poliovírus são vírus RNA, é provável que ambos induzam e sejam afetados por mecanismos de imunidade inata. As vantagens apontadas de se usar a VOP seriam várias: é uma vacina com perfil de segurança excelente e muito bem conhecido, há três sorotipos que poderiam ser usados sequencialmente para prolongar o tempo de proteção, é barata, de fácil administração, e facilmente disponível – mais de 1 bilhão de doses de VPO são produzidas e utilizadas anualmente por todo o mundo.

Na opinião dos autores, caso seja demonstrada em ensaio clínico que a VPO confere um efeito protetor contra a COVID-19, esta vacina poderia ser utilizada para proteger as populações mais vulneráveis, mas possivelmente a VPO seria mais efetiva se a população inteira de um país ou região fosse imunizada simultaneamente, prevenindo que o SARS-CoV-2 se espalhe, pelo aumento da proporção de pessoas não suscetíveis. De acordo com Chumakov *et al* haveria ainda, em teoria, uma vantagem da indução de proteção não específica sobre uma vacina contra o SARS-CoV-2, no caso desse vírus apresentar mutações de forma semelhante à que se observa com os vírus da influenza sazonal.

Busca no registro de ensaios clínicos [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), feita em 5 de agosto, revelou um estudo sobre VOP e COVID-19, intitulado “OPV as potential protection against COVID-19”, que está em andamento na Guiné Bissau, em fase de inclusão de participantes.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O ensaio clínico em Guiné Bissau referido no texto continua recrutando participantes, de acordo com o *site* [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Há também naquele *site* informação sobre um outro estudo com VOP também em fase de recrutamento de participantes.

REFERÊNCIA

[1] Chumakov K, Benn CS, Aaby P, Kottlilil S, Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 2020 jun. 11;368(6496): p. 1187–1888. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/sci/368/6496/1187.full.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc4262>.

47. USO DE PROTETORES FACIAIS NA COMUNIDADE E PREVENÇÃO DA COVID-19

Enviado em 11/08/2020

Profissionais de saúde raramente adquirem determinadas infecções no trabalho quando utilizam equipamentos de proteção individual (EPIs), mas as adquirem na comunidade, quando não os estão utilizando. Essa observação se aplica para várias doenças, inclusive para a COVID-19. Por isso é importante saber quais das práticas de segurança ocupacional podem ser usadas na vida pessoal fora do trabalho, de modo a diminuir a probabilidade de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Perencevich, Diekema e Edmond, três médicos ligados à Universidade de Iowa, nos Estados Unidos, discutem, em artigo publicado no *JAMA*, o possível benefício do uso no dia-a-dia de um EPI sobre o qual não se fala muito, o protetor facial (*face shield*).

Segundo os autores os indicadores de transmissão comunitária do SARS-CoV-2 (taxa de ataque domiciliar de 10% e R0 [número médio de novas infecções causadas por um indivíduo infectado] de 2-3) são sugestivos de que ela se dê por gotículas e por contato, e não por aerossol, como no caso dos vírus do sarampo e da varicela-zoster (taxas de ataque domiciliar de 85-90% e R0 de 10-18). Esses achados indicam que o uso de barreiras às gotículas, as máscaras médicas – que incluem as máscaras cirúrgicas e as N95/PFF2, também conhecidas como respiradores – e protetores faciais, juntamente com a higiene das mãos e evitar de se tocar o rosto, podem prevenir a transmissão comunitária do novo coronavírus quando as medidas de distanciamento social e de quarentena forem relaxadas.

De acordo com Perencevich *et al*, o limite do suprimento de máscaras cirúrgicas fez com que autoridades de saúde como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos recomendassem o uso de máscaras de pano pela população. Essas máscaras, embora confirmem proteção parcial, são menos efetivas do que as máscaras cirúrgicas para a prevenção de doenças respiratórias transmissíveis. Do ponto de vista dos autores, os protetores faciais são uma opção superior.

Os protetores faciais são disponíveis em vários formatos, mas todos têm uma barreira de plástico transparente que cobre a face. Idealmente eles devem cobrir o queixo, anteriormente, e as orelhas, lateralmente, e não deve haver espaço exposto entre a testa e a peça do protetor que se fixa na cabeça. Os protetores faciais não requerem materiais específicos para sua fabricação, e linhas de produção originalmente destinadas para outros fins podem ser adaptadas para esse propósito, o que já vem sendo feito na prática. Os materiais utilizados podem ser encontrados até em papelarias e, portanto, a disponibilidade de protetores faciais é, no momento, maior do que a de máscaras médicas.

Os autores apontam várias vantagens dos protetores faciais. Uma delas é a de que podem ser reutilizadas quase que indefinidamente, e são facilmente laváveis com água e sabão ou desinfetantes caseiros, enquanto máscaras médicas têm durabilidade e potencial de reprocessamento limitados. Também são confortáveis, protegem as portas de entrada do vírus, inclusive as mucosas conjuntivais, que não são cobertas pelas máscaras, e previnem o usuário de tocar sua face. Segundo Perencevich *et al* observa-se com frequência que pessoas em uso de máscaras médicas as removem quando precisam se comunicar com outras pessoas, que não seria necessário se estivessem usando protetores faciais – no caso, presume-se que os autores se refiram ao uso do protetor facial sem a máscara. Também apontam eles que o uso do protetor facial seria um lembrete para a necessidade de se manter distanciamento social e, além disso, per-

mite a visibilidade de expressões faciais e de movimentos labiais, importante no caso de deficientes auditivos. Verificou-se em estudo que protetores faciais também bloquearam 68% de pequenas partículas contidas em aerossóis, que não é um modo dominante de transmissão do SARS-CoV-2.

Perencevich *et al* citam um estudo de simulação no qual protetores faciais reduziram a exposição imediata ao vírus da influenza em 96% quando a distância para entre a tosse e o trabalhador de saúde (simulado) era de 18 polegadas (45,72 cm), e em mais de 80% após 30 minutos. Os autores notam que não há estudos avaliando o possível benefício dos protetores faciais para conter tosse ou espirro de quem está usando esses dispositivos, que poderiam ser feitos para medir essa proteção.

Embora aceite-se que recomendações sobre intervenções em saúde pública devam ser avaliadas por estudos clínicos, os autores consideram que a realização de tais estudos não deva ser pré-requisito no caso dos protetores faciais. Argumentam eles que não foram realizados ensaios clínicos para dar suporte às recomendações do uso em larga escala de testes diagnósticos e de rastreamento de contatos, mas que tais abordagens têm o respaldo de anos de experiência. Também observam que mesmo para vacinas contra agentes de transmissibilidade muito alta, como o sarampo, não se exige que confirmem proteção em 100% dos vacinados, e que o uso de protetores faciais, ainda que não seja efetivo em todos os casos, deverá ser útil para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2 a níveis aceitáveis. Na opinião dos autores, o uso de protetores faciais deve ser incentivado e incluído entre as estratégias que visam reduzir, de forma significativa e segura, a transmissão do novo coronavírus na comunidade.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um guia do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, *Guidance for wearing masks: help slow the spread of COVID-19* [2], atualizado em 18 de fevereiro de 2021, não recomenda protetores faciais como substitutos para máscaras. Protetores faciais, contudo, podem conferir uma proteção adicional se utilizados junto com máscaras, e podem ser úteis em algumas situações quando o uso de máscaras não é possível. O guia do CDC dá o exemplo da interação com pessoas com deficiência auditiva.

REFERÊNCIAS

[1] Perencevich EM, Diekema DJ, Edmond MB. Moving personal protective equipment into the community: face shields and containment of COVID-19. *JAMA*. 2020 abr. 29; 323(22): p. 2252-2253. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765525>. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7477>.

[2] CDC. Considerations for Wearing Masks. *Centers for Disease Control and Prevention*. CDC. 2021 abr. 19. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html>.

48. RASTREAMENTO DE CONTATOS E PREVENÇÃO DE SURTOS DE COVID-19 NO SISTEMA PRISIONAL IRLANDÊS

Enviado em 18/08/2020

A República da Irlanda conseguiu a façanha de não ter tido nenhum caso confirmado de COVID-19 no seu sistema prisional, entre os presos, desde quando começou a realizar testes até, pelo menos, o dia 18 de junho. Embora tenha havido casos dessa doença em agentes penitenciários, o Serviço Prisional Irlandês (IPS) atribui esse excepcional resultado a terem sido tomadas medidas precocemente e à cooperação entre agentes e presos, que preveniu a transmissão do coronavírus para e entre os presos. Essa colaboração é enfatizada em matéria publicada no sítio eletrônico irlandês *TheJournal.ie* [1].

O fato de os presos viverem em condições de grande proximidade um do outro foi, desde o início da pandemia, considerado um fator que predisponha as unidades prisionais a serem palco de surtos que poderiam atingir proporções devastadoras. Assim como em outros países, muitos presos na Irlanda pertencem a grupos vulneráveis, como dependentes químicos, portadores de doenças crônicas e doentes mentais. O IPS já tinha experiência nessa área após enfrentar um surto de tuberculose, e havia organizado, três anos atrás, uma equipe de controle de infecções. Mas chama a atenção a abordagem adotada, que incluiu não só o treinamento dos agentes, mas também um programa voluntário no qual presos foram treinados como multiplicadores, sendo eles os responsáveis por ensinar os outros presos. Além disso, o IPS manteve estoques adequados de equipamentos de proteção individual (EPIs) e adotou medidas de controle de infecção rigorosas.

A comunicação com os presos foi um elemento-chave. Foi passada a mensagem clara de que o problema (COVID-19) era muito sério e as pessoas tinham que ser cuidadosas para se proteger e aos outros. A cobertura da mídia e conversas com familiares foram convincentes em demonstrar o impacto da doença fora das prisões e de que os presos não eram o único grupo em desvantagem na sociedade. As medidas implantadas espelharam as que estavam sendo tomadas na comunidade, o distanciamento social tendo sido o maior desafio, mas também a adesão à higiene das mãos e à etiqueta da tosse. A adesão a todas essas medidas, ao final considerada excelente, foi atribuída em grande parte ao treinamento dado pelos outros prisioneiros.

A experiência irlandesa, relatada na matéria resumida acima, foi também apresentada em artigo publicado por Clarke *et al*, em 22 de junho, na revista *Journal of Public Health* [2]. Nesse artigo os autores valorizam o papel do rastreamento de contatos como chave para o excepcional resultado obtido.

O planejamento foi feito pela Equipe Nacional de Controle de Infecção (NICT) do IPS, com o apoio da agência nacional de saúde pública, *Public Health*, e da equipe de *National Quality Improvement*, que implementaram um programa para desenvolver equipes de rastreamento de contatos prisionais (CTTs). Essas equipes foram planejadas tendo as unidades prisionais como base, e para ser conduzidas por agentes penitenciários de cada uma delas. Os critérios de seleção desses agentes incluíam experiência de trabalhar diretamente com presos, com o uso dos sistemas de tecnologia de informação disponíveis nas prisões, inclusive Microsoft® Excel®, e com o uso do circuito fechado de televisão da prisão (CFTV – na sigla em inglês, CCTV). Esses pré-requisitos foram considerados essenciais para assegurar que as CTTs tivessem a capacidade de registrar os movimentos tanto de presos como de agentes, e assim identificar os contatos potenciais dos casos.

Foram estabelecidos protocolos para o rastreamento de contatos de casos de COVID-19 tanto dos presos como dos agentes penitenciários. O treinamento foi dividido em duas fases: primei-

ro foram treinados os membros do NICT, que depois treinaram 158 agentes penitenciários selecionados para ser membros de CTTs. O treinamento consistiu em um panorama sobre COVID-19 e seus modos de transmissão, descrição do processo de rastreamento de contatos, e introdução sobre roteiros de entrevistas.

O processo de rastreamento de contatos nas prisões irlandesas é iniciado para todos os casos confirmados (laboratorialmente) de COVID-19, e para os casos considerados altamente prováveis (indivíduos com tosse, ou febre, ou seja, temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ou falta de ar). Essas pessoas são então entrevistadas por um membro da CTT para se estabelecer todos os contatos próximos e casuais desde 48 horas antes do início dos sintomas. Contatos próximos são definidos como: qualquer pessoa que compartilhou espaço com um caso por mais de duas horas; qualquer pessoa que teve contato face-a-face com um caso por 15 minutos; e qualquer pessoa que não utilizou EPI, ou o utilizou de forma inadequada quando em contato com um caso. Um membro da CTT também revê as imagens do CFTV onde esteja presente o caso, também desde 48 horas antes do aparecimento dos sintomas, com o objetivo de identificar contatos adicionais. Essas informações são armazenadas centralmente em planilhas Excel®. Todos os contatos próximos são considerados “de risco”. Os presos nessa condição são colocados em isolamento, enquanto os agentes penitenciários são afastados e cumprem o período de quarentena em casa. Essas medidas são interrompidas se o teste (RT-PCR) para SARS-CoV-2 vem negativo, ou duram 14 dias, se vem positivo.

Todas as 12 unidades prisionais irlandesas – a Irlanda tem cerca de 4,9 milhões de habitantes e 3771 presos (dado de 30/07/2020, obtido da World Prison Brief; <https://www.prisonstudies.org/country/ireland-republic>) – e duas agências de apoio conseguiram implantar CTTs e torná-las totalmente funcionais. Todas responderam a pelo menos um caso altamente provável ou confirmado de COVID-19, realizaram rastreamento de contatos, e orientaram os contatos quanto à quarentena. Entre 6 de abril e 22 de maio foram identificados 66 casos altamente prováveis de COVID-19 entre os presos, nenhum dos quais foi confirmado pelo RT-PCR. Um total de 84 contatos próximos (50 presos, 9 agentes e 25 externos) foram identificados, resultando numa média de 1,3 contatos próximos por caso entre os presos. No mesmo período, entre os agentes penitenciários ocorreram 119 casos altamente prováveis e 45 casos confirmados de COVID-19. Um total de 448 contatos próximos foram identificados, todos eles de outros agentes, o que dá uma média de 2,8 contatos próximos por caso entre os agentes penitenciários.

Um ponto destacado pelos autores foi que o rastreamento das entrevistas com o uso de imagens do CFTV permitiu a identificação de determinados pontos nas prisões nos quais o distanciamento social recomendado não era observado, o que permitiu que fossem elaboradas intervenções para que fosse minimizado esse problema. Quanto à possível utilização da experiência irlandesa em outros países, Clarke *et al* consideram que o modelo adotado na Irlanda demonstra que as CTTs baseadas nas prisões, e lideradas por agentes penitenciários com perfil e treinamento adequados, que já trabalham nelas e estão familiarizados com os presos, pode servir de inspiração para sistemas prisionais de outros países. Eles reconhecem, contudo, que o fato desse modelo ter funcionado na Irlanda, onde o número de prisões e o tamanho da população prisional são pequenos, não implica que ele necessariamente seja bem sucedido em países maiores. Porém o conceito de fazer com que cada prisão tenha um papel importante no rastreamento de casos, e de aproveitar os agentes penitenciários e motivar os próprios presos a colaborar, pode ser aproveitado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo notícia publicada no *website* do Serviço Prisional Irlandês em 2 de março de 2021 (Covid-19 in Irish prisons; <https://www.irishprisons.ie/covid-19-irish-prisons-2/>), o primeiro caso

de COVID-19 no sistema prisional daquele país só foi observado em agosto de 2020. Com a progressão da pandemia no país, porém, o desafio de manter o novo coronavírus fora do sistema prisional passou a ser enorme, e o Serviço Prisional Irlandês tem enfrentado alguns surtos, com sucesso, de acordo com a matéria.

REFERÊNCIAS

[1] Hennessy M. 'Everyone had to play their part': how Ireland kept Covid-19 out of its prisons. *TheJournal.ie*. 2020 jun. 10. Disponível em: <https://www.thejournal.ie/covid19-prison-5119437-Jun2020/>.

[2] Clarke M, Devlin J, Conroy E, Kelly E, Sturup-Toft S. Establishing prison-led contact tracing to prevent outbreaks of COVID-19 in prisons in Ireland. *Journal of Public Health*. 2020 jun. 22;42(3). p. 519-524. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpubhealth/article/42/3/519/5860596?login=true>. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa092>.

49. O QUE SE SABE ATÉ AGORA SOBRE A SPUTNIK V, A VACINA RUSSA CONTRA A COVID-19

Enviado em 17/08/2020

A primeira vacina contra a COVID-19 do mundo foi aprovada na Rússia, anunciou em 11 de agosto o presidente daquele país, Vladimir Putin. Segundo o presidente a vacina, batizada de Sputnik V – lê-se “ve”, de vacina, e não cinco, como esse número em algarismos romanos –, é segura, efetiva, e leva a imunidade duradoura. Há planos de que vacinações em massa serão iniciadas na Rússia em outubro. Por todo o mundo cientistas e autoridades de saúde têm manifestado preocupação sobre a não existência, até o momento, de evidência de que essa vacina de fato funciona e é segura, e de que os russos estariam fazendo um movimento perigoso. Michael Marshall, em matéria na revista de divulgação científica *New Scientist* [1], e Marc Gozlan, em seu blog *Realités Biomédicales*, que sai no jornal francês *Le Monde* [2], fazem uma atualização sobre o (pouco) que se sabe até agora sobre essa vacina.

A vacina russa foi desenvolvida pelo Instituto de Pesquisas Gamaleya de Epidemiologia e Microbiologia, de Moscou, que faz parte do Ministério da Saúde. Trata-se, na verdade, de duas vacinas, que utilizam dois vetores virais diferentes. A primeira utiliza como vetor viral um adenovírus recombinante, o adenovírus sorotipo 26 (Ad26), que é um vírus geneticamente modificado para veicular o gene que codifica a proteína S (*spike*) da superfície do novo coronavírus (SARS-CoV-2); esta proteína permite ao vírus entrar nas células humanas. A segunda, que deve ser administrada 21 dias depois, como reforço, consiste em um adenovírus sorotipo 5 (Ad5), modificado para transportar o mesmo gene. Ambas as vacinas são administradas por via intramuscular. Essa plataforma, conhecida como de vetor viral não replicante, é bastante conhecida e há outras vacinas candidatas contra a COVID-19 que também a utilizam.

A investigação clínica de novas vacinas em seres humanos, que sucede no tempo aos estudos chamados pré-clínicos ou não-clínicos, realizados em animais de laboratório, passa tradicionalmente por três fases, numeradas de I a III. Na fase I participam algumas dezenas ou até centenas de voluntários, e o estudo visa determinar uma dose segura da vacina, além de já verificar se existe uma resposta imune. Na fase II, na qual há centenas e, por vezes, mesmo alguns milhares de participantes, além do interesse em se conseguir mais informação sobre a segurança da vacina também se verifica se ela provoca uma resposta imune que possa neutralizar o patógeno contra o qual ela deve proteger. Os ensaios clínicos de fase III envolvem um número muito maior de participantes, em geral vários milhares, e têm como objetivo principal avaliar a eficácia da vacina, ou seja, determinar se ela de fato previne a doença que deveria prevenir, além de também continuar coletando informações sobre a sua segurança. A fase III é indispensável pois, no caso de novas vacinas, apenas pela evidência de indução de resposta imune (em geral determinada pela produção de anticorpos) não se pode afirmar com certeza que há proteção contra a doença.

Até agora sabe-se que foram realizados apenas dois ensaios clínicos fase I com a Sputnik V, que incluíram um total de apenas 76 participantes (dois grupos de 38 que receberam uma ou duas doses cada), que teriam sido completados no começo de agosto, e cujos resultados não foram divulgados, apenas informações de que os participantes teriam desenvolvido anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 e somente apresentado eventos adversos leves (febre e irritação no local da injeção). Está previsto um ensaio clínico fase III a ser iniciado ainda em agosto, e que supostamente incluirá participantes de vários países, entre os quais Arábia Saudita, Brasil, Emirados Árabes Unidos, e México.

Não foi oferecida uma explicação clara do porquê do desenvolvimento de uma vacina à base de dois adenovírus diferentes. É importante mencionar que o Instituto de Pesquisas Gamaleya já utilizou a plataforma de vetor de adenovírus no desenvolvimento de vacinas candidatas contra o vírus Ebola, e contra o coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). A Sputnik V deverá ser produzida por uma empresa chamada Binnopharm, que fica em Zelenograd, a cerca de 30 km de Moscou. De acordo com Gozlan, a capacidade de produção será de 1,5 milhão de doses por ano.

Especialistas em saúde pública do mundo inteiro estão de acordo que a Sputnik V foi registrada sem completar a investigação clínica que deveria. Que problemas isto pode causar? Um risco é o da possível ocorrência de eventos adversos graves. O fato de existir estudos com outras vacinas com plataforma de adenovírus como vetores que mostraram ser essas vacinas seguras pode ser usado como argumento de que o risco da Sputnik V deva ser pequeno, mas isso não foi demonstrado e não se pode saber com certeza. Também ainda não foi demonstrado que a vacina protege contra a COVID-19. Caso não proteja, a vacinação com a Sputnik V pode levar os vacinados a sentir uma falsa segurança e a adotar comportamentos que os deixará mais propensos a adquirir e transmitir o SARS-CoV-2, a desenvolver COVID-19, e a ter formas graves e até morrer por causa disso. Além do mais, caso a Sputnik V não proteja contra a COVID-19 e/ou não seja segura, isso pode ter um efeito deletério na imagem das vacinas como um todo, e contribuir para o discurso dos nefastos grupos antivacina.

Por não ter até agora completado seu desenvolvimento clínico, a probabilidade de a Sputnik V ser utilizada fora da Rússia respaldada apenas nos estudos ora disponíveis é quase nula. As agências reguladoras norte-americana e europeia certamente não registrarão essa vacina antes da conclusão de um ensaio clínico fase III, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) já deixou claro em declarações que os critérios usados para a chamada pré-qualificação de vacinas são muito rigorosos no que diz respeito às evidências de eficácia e segurança, e que muitos países exigem esse crivo de qualidade para a sua adoção em seus programas de imunização.

A Rússia irá priorizar a vacinação de profissionais de saúde, que talvez já comecem a ser vacinados desde setembro ou mesmo do final de agosto. Um outro grupo de profissionais que terá prioridade serão os professores. Estima-se que a população russa em geral só terá acesso à vacina a partir do início de 2021. Fora da Rússia há quem não hesite em declarar que a vacinação em massa com um produto registrados nas condições em que foi a Sputnik V será antiética.

Uma informação desconhecida de muitos é que há uma outra vacina russa contra a COVID-19, que está sendo desenvolvida pelo Centro Nacional de Pesquisas em Virologia e Biotecnologia Vector, e que pode ser registrada na Rússia já em setembro, com base em evidências semelhantes às disponíveis para a Sputnik V. Essa segunda vacina poderá estar sendo produzida em massa a partir de novembro.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A Gamaleya publicou os resultados de seus estudos clínicos iniciais em setembro de 2020 e, em 2 de fevereiro de 2021, o resultado de análise interina de seu estudo fase III [3]. A eficácia da vacina nesse estudo foi estimada em 91,6% (intervalo de confiança de 95% de 85,6 a 95,2), e ela se mostrou bastante segura. A Sputnik V ainda não recebeu aprovação para uso emergencial pela OMS.

REFERÊNCIAS

- [1] Marshall M. Everything you need to know about Russia's coronavirus vaccine claims. *New Scientist*. 2020 ago. 12. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/2251722-everything-you-need-to-know-about-russias-coronavirus-vaccine-claims/>.
- [2] Gozlan M. Vaccin russe contre le coronavirus SARS-CoV-2: une annonce jugée prématurée et non crédible. *Le Monde*. 2020 ago. 12. Disponível em: <https://www.lemonde.fr/blog/realites-biomedicales/2020/08/12/vaccin-russe-contre-le-coronavirus-sars-cov-2-une-annonce-jugee-prematuree-et-non-credible/>.
- [3] Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkova O, Dzharullaeva, *et al.* Articles Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2900234-8>. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).

50. USO DE MÁSCARAS E REDUÇÃO DO INÓCULO DO NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 19/08/2020

O uso de máscaras faciais pela população para proteção pessoal e dos outros contra doenças respiratórias, muito comum nos países asiáticos, passou a ser estimulado e ganhou popularidade nos países ocidentais apenas após o início da pandemia de COVID-19. Mesmo a Organização Mundial da Saúde, de início relutante em fazer a recomendação do uso de máscaras cirúrgicas, pelo receio de que esse insumo faltasse para uso por profissionais de saúde, mudou sua orientação e passou a incentivar o uso de máscaras caseiras pela população geral. As máscaras caseiras não garantem proteção total contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2), e seu uso tem sido promovido como um meio de o usuário da máscara que estiver, mesmo sem saber, contaminado pelo vírus, proteger quem tiver contato com ele. Existe, porém, uma outra hipótese, até agora pouco divulgada pela mídia, de que elas reduzem o inóculo de vírus recebido, de modo que quem se infecta apresenta um quadro de infecção mais leve ou mesmo assintomática. É sobre essa hipótese que Monica Gandhi *et al* escrevem em artigo publicado no *Journal of General Internal Medicine* [1].

Sabe-se que as máscaras, dependendo do material e de seu desenho, filtram a maioria das partículas virais, embora não todas. A teoria de que a exposição a um inóculo menor de qualquer vírus, não necessariamente respiratório, pode causar infecções menos graves vem de 1938, quando foi desenvolvido o conceito de dose letal mediana, a famosa DL50. Há estudos em humanos demonstrando que indivíduos expostos a inóculos maiores de vírus desenvolvem doença mais sintomática. Tais estudos são realizados apenas com vírus não letais e para os quais haja tratamento. No caso do SARS-CoV-2, como não há tratamento aprovado, podem ser feitos estudos apenas em animais. Um deles revelou que o novo coronavírus pode ser transmitido por gotículas respiratórias e aerossol em hamsters, e que a transmissão neles pode ser reduzida pelo uso de máscara cirúrgica, especialmente quando usadas por animais infectados.

Aceita-se hoje que cerca de 40% das infecções por SARS-CoV-2 sejam assintomáticas. Nos surtos em cruzeiros ocorridos no início da pandemia, como o mais conhecido deles, o do Diamond Princess, quando o uso de máscaras ainda não era preconizado, a proporção de casos assintomáticos girava em torno de 20%. Em um surto mais recente, quando, após um caso inicial de COVID-19, todos os passageiros receberam máscaras cirúrgicas e a tripulação máscaras N95, 128 pessoas entre 217 acabaram se infectando, e 81% delas permaneceram assintomáticas.

Os autores também citam o exemplo de uma unidade de hemodiálise pediátrica, onde profissionais de saúde e pacientes usavam máscaras. Esses profissionais rapidamente se infectaram quando expostos a uma criança que desenvolveu COVID-19, mas nenhum deles desenvolveu sintomas. Em surtos relatados nos Estados Unidos, em uma planta de processamento de frutos do mar no estado de Oregon, e num frigorífico de frangos no estado de Arkansas, onde os trabalhadores usavam máscaras como equipamento de proteção individual, as taxas de assintomáticos foi, nos dois casos, de 95%.

Segundo Gandhi *et al*, tanto países, como Taiwan, Tailândia, Coreia do Sul e Singapura, cuja população já estava habituada ao uso de máscaras, uso esse reforçado após a epidemia de SARS, em 2003, quanto países que aderiram precocemente às máscaras durante a pandemia, como a República Tcheca, apresentaram taxas baixas de formas graves e óbitos por COVID-19, o que também está coerente com a teoria do inóculo viral.

Tem havido muita ênfase na mídia ao papel dos pacientes assintomáticos na transmissão do SARS-CoV-2, mas de acordo com os autores pode-se olhar esses indivíduos de uma forma positiva, como importantes para aumentar a prevalência da infecção pelo novo coronavírus na população sem o ônus de provocar casos graves.

O uso de máscaras pela população nos Estados Unidos, afirmam os autores, não tem sido uniforme. Embora o uso das máscaras caseiras certamente possa proteger os outros, segundo a teoria do inóculo ela também confere proteção a quem faz uso delas, não necessariamente contra se infectar, mas contra desenvolver formas graves da COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um interessante estudo espanhol descreve três surtos de COVID-19 em grupos (*clusters*) de pessoas que desenvolveram formas leves, moderadas ou graves aparentemente por terem se exposto a inóculos distintos do SARS-CoV-2 [2]. Não demonstra de forma inequívoca, mas é muito sugestivo.

REFERÊNCIAS

[1] Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks do more than protect others during COVID-19: reducing the inoculum of SARS-CoV-2 to protect the wearer. *Journal of General Internal Medicine*. 2020 jul. 31;35(10): p. 3063–3066. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11606-020-06067-8>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06067-8>.

[2] Guallar MP, Meiriño R, Donat-Vargas C, Corral O, Juvé N, Soriano V. Inoculum at the time of SARS-CoV-2 exposure and risk of disease severity. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 ago. 1;97:290-292. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553720/>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.035>.

51. A SUÉCIA FEZ BEM OU MAL DE NÃO TER ADOTADO O CONFINAMENTO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19?

Enviado em 20/08/2020

A Suécia foi o único país escandinavo e um dos poucos países europeus a não adotar o confinamento (*lockdown*) mandatório durante a pandemia de COVID-19. Dependendo do observador, e em função de seu viés político, foi uma opção bem-sucedida ou um fracasso. Para avaliar se o país nórdico tomou a decisão correta, Michael Le Page, em matéria publicada na *New Scientist*, revista de divulgação científica britânica, compara os dados de morbidade e mortalidade por COVID-19 e alguns indicadores econômicos entre a Suécia e países vizinhos [1].

Quem pensa que a Suécia fez bem argumenta que ela sofreu um menor impacto econômico da pandemia. Adam Sheridan, um pesquisador da Universidade de Copenhague, usou dados de um banco e verificou que o impacto econômico na Suécia foi apenas um pouco reduzido em comparação com a vizinha Dinamarca, que adotou o confinamento precocemente, em 11 de março. Com base nas estimativas iniciais do produto interno bruto (PIB) para o segundo trimestre de 2020, o da Suécia apresentou queda de 8,6%, menos do que a média estimada para a União Europeia como um todo, que foi 11,9%. No entanto, alguns países europeus que adotaram o confinamento compulsório também apresentaram queda semelhante (República Tcheca, 8,4%) ou menor (Lituânia, 5,1%). Outros países, como Espanha, Itália e o Reino Unido, que apresentaram queda superior à da Suécia, são muito dependentes do turismo, que sofreu enorme impacto durante a pandemia, o que não é o caso do país escandinavo. Comparação mais detalhada com a Dinamarca, que pode ser mais informativa pela semelhança entre os dois países, ainda não pôde ser feita por falta de dados.

O autor chama atenção para o fato de que embora a Suécia não tenha imposto à sua população um confinamento compulsório, à exceção de poucas medidas legais como a proibição de reuniões de mais de 50 pessoas, de fato ocorreu um confinamento, mas de forma voluntária. O mesmo pesquisador da universidade dinamarquesa mencionado acima, usando os dados bancários, comparou os padrões de gastos entre Suécia e Dinamarca até abril. O gasto, que além de indicador econômico também é indicador de comportamento, teve queda muito semelhante nos dois países – 25% na Suécia e 29% na Dinamarca. Já dados de um aplicativo que ajuda as pessoas a planejar seu trajeto no trânsito indicam uma queda para 40% do normal para a cidade de Estocolmo, que é uma cifra impressionante, já que a média de outras capitais europeias em confinamento ficou em torno de 20%.

Não obstante o confinamento voluntário considerável que ocorreu na Suécia, os confinamentos mandatórios das vizinhas Dinamarca e Noruega foram bem mais efetivos em reduzir a disseminação do novo coronavírus. A Suécia tinha, até 12 de agosto, cerca de 8200 casos confirmados por milhão de habitantes, enquanto Dinamarca e Noruega tinham, respectivamente, 2560 e 1780. As cifras para o Reino Unido e para os Estados Unidos, apenas para referência, são de 4600 e 15 400, respectivamente. Já o número de mortes por 100 000 habitantes foi de 57 para Suécia, e de 11, cinco, 70 e 50, respectivamente, para Dinamarca, Noruega, Reino Unido e Estados Unidos. Na Suécia, o número de casos e de óbitos cresceu mais rapidamente e o declínio tem sido mais lento.

A análise de Adam Sheridan sugere que os jovens suecos apresentaram menor mudança em seu comportamento, o que pode ter enfraquecido o confinamento voluntário. Os gastos, na faixa etária de 18 e 29 anos, caíram muito menos na Suécia do que na Dinamarca. Isso deve ter

contribuído para aumentar a transmissão do SARS-CoV-2 na Suécia, mas a grande falha naquele país parece ter sido a prevenção dessa transmissão em casas de repouso, onde foram verificadas metade das mortes por COVID-19 até meados de maio.

Ainda não está claro se a decisão de não se instituir na Suécia um confinamento obrigatório foi positiva ou não. Aguarda-se o surgimento de uma segunda onda da COVID-19 na Dinamarca e na Noruega, que talvez não ocorra ou tenha impacto menor na Suécia, onde existe uma maior prevalência de pessoas que já se infectaram pelo novo coronavírus e talvez tenham adquirido imunidade, mesmo que temporária, contra ele. Mas a prevalência de pessoas com anticorpos contra o SARS-CoV-2 em Estocolmo é de cerca de 20%, talvez ainda longe da chamada imunidade de rebanho, que desde o início foi um fator determinante para os suecos optarem por não adotar o *lockdown*. Um outro ponto a ser observado é que nos países que enfrentaram confinamento mandatório houve um certo relaxamento da população depois que ele foi terminado. Tal relaxamento da população parece não estar acontecendo na Suécia.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A estratégia sueca permanece controversa, muito embora a ideia de se atingir imunidade de rebanho por infecção natural não tenha se concretizado. Claeson & Hanson, dois autores suecos, fazem um histórico da resposta à pandemia da COVID-19 naquele país [2]. Estes autores apresentam várias críticas a ela.

REFERÊNCIAS

- [1] Le Page M. Is Sweden's coronavirus strategy a cautionary tale or a success story? *New Scientist*. 2020 ago. 13. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/2251615-is-swedens-coronavirus-strategy-a-cautionary-tale-or-a-success-story/>.
- [2] Claeson M, Hanson S. COVID-19 and the Swedish enigma. *The Lancet*. 2020 dez. 22;397(10271). p. 259-261. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32750-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32750-1/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32750-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32750-1)

52. O SARS-COV-2 ATACA FAZENDAS DE CRIAÇÃO DE VISIONS NA EUROPA E NOS ESTADOS UNIDOS: E NÓS COM ISSO?

Enviado em 25/08/2020

O vison (chamado em inglês de *mink*) é um mamífero da família Mustelidae, à qual também pertencem o furão – informação esta que não é totalmente inútil, como veremos mais para a frente –, a lontra e a doninha. Animal cuja pele é muito valorizada comercialmente, hoje é criado em cativeiro em vários países para esse propósito.

Um dos tristes aprendizados da pandemia de COVID-19 foi o de que o vison é muito sensível ao novo coronavírus (SARS-CoV-2), que tem causado grandes danos nas fazendas de criação desse animal. Em 9 de junho, em matéria publicada na *Science*, Martin Enserink noticiou o abate de milhares de visons, na sua maioria filhotes, em fazendas de criação desse animal nos Países Baixos, indicado pelas autoridades locais pelo receio de novos surtos de COVID-19 transmitidos por ele [1]. O SARS-CoV-2 chegou ao vison pelo homem, mas na ocasião já se tinha conhecimento de dois casos humanos adquiridos a partir de contato com o vison, os únicos casos documentados de transmissão desse vírus de uma espécie animal para o homem conhecidos até aquele momento – outros foram observados, desde então.

Enserink relata que os dois primeiros surtos foram notificados em 23 e 25 de abril, em fazendas que criavam, respectivamente, 12 000 e 7500 animais. Em ambos os casos o vírus foi introduzido por um trabalhador da fazenda. Inicialmente notou-se que estavam morrendo mais animais do que o habitual, e que alguns deles tinham coriza ou dificuldade para respirar. Sabe-se hoje que, uma vez atingida a criação, a doença se espalha rapidamente, a despeito dos animais serem alojados em gaiolas individuais. Suspeita-se que a transmissão entre eles se dá por gotículas infecciosas, na comida ou na cama animal (*bedding*), ou em poeira que contenha matéria fecal. Até a data da redação da matéria, 12 das 130 fazendas de criação de visons holandesas já tinham sido atingidas.

A suscetibilidade do vison ao SARS-CoV-2 não pode ser considerada surpresa, pois já era conhecido que o seu “parente” furão – olha ele aí! – também pode adquiri-lo. Aliás, ambos também são suscetíveis aos vírus da influenza, e o furão é muito utilizado como modelo animal em estudos sobre essa doença, em parte por apresentar sintomas clínicos de gripe muito semelhantes aos humanos. Infectado pelo novo coronavírus, o vison, da mesma forma que o homem, pode ter de infecção assintomática até pneumonia. Em uma das duas primeiras fazendas a mortalidade foi mínima, mas ela chegou a quase 10% na outra, por motivos ainda não bem compreendidos. Também foi descrita a infecção de gatos sem dono que perambulavam nas fazendas e roubavam a ração dos visons, sendo que a infecção em felinos já é bem conhecida.

Os surtos parecem terminar em cada fazenda uma vez que mais de 90% dos animais tenham se infectado e desenvolvido anticorpos. Como a mortalidade não é alta, o dano para os criadores pela doença em si não parece ser tão devastador como o são a influenza aviária nos frangos e a febre aftosa no gado. Nos Países Baixos haviam sido notificados quase 50 000 casos de COVID-19 em humanos, apenas dois dos quais – os já citados – associados aos visons. Não obstante, o governo holandês optou por abater os animais para evitar que o problema crescesse. O abate é feito com monóxido de carbono, e o governo holandês paga compensação aos criadores.

Até a publicação da matéria de Enserink só haviam sido descritos surtos de infecção por SARS-CoV-2 em visons nos Países Baixos. Os maiores produtores mundiais, Dinamarca e China – não

há fazendas de criação de visons em Hubei, a província chinesa mais acometida pela COVID-19 – tinham sido poupados até ali. Mas desde então o SARS-CoV-2 acometeu fazendas de criação de visons na Dinamarca e na Espanha. Centenas de milhares desses animais foram abatidos no mês de junho nesses países, pelo receio de endemização da infecção nos animais e pelo risco potencial para os humanos. Só nos Países Baixos foram abatidos mais de 1 milhão de animais até o dia 2 de agosto.

Mais recentemente o novo coronavírus atingiu fazendas de criação de visons nos Estados Unidos, no estado de Utah, no começo de agosto, segundo matéria publicada também na *Science* [2]. Nas fazendas de criação de visons locais têm sido observados vários casos de COVID-19 em funcionários, mas até 18 de agosto, data da matéria, ainda não se sabia se eles haviam infectado os visons ou sido infectados por eles.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O governo dos Países Baixos decidiu que as fazendas de criação de visons naquele país deverão fechar permanentemente até março de 2021. Já havia uma decisão anterior, de 2013, que a criação de visons nos Países Baixos seria proibida a partir de 2024, mas ela foi antecipada para se prevenir a formação de reservatórios de SARS-CoV-2 nesses locais de criação.

REFERÊNCIAS

[1] Enserink M. Coronavirus rips through Dutch mink farms, triggering culls to prevent human infections. *Science*. 2020 jun. 9. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/coronavirus-rips-through-dutch-mink-farms-triggering-culls-prevent-human-infections>. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd2483>.

[2] Cahan E. COVID-19 hits U.S. mink farms after ripping through Europe. *Science*. 2020 ago. 18. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/08/covid-19-hits-us-mink-farms-after-ripping-through-europe>. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe3870>.

53. O NOVO CORONAVÍRUS PODE ESTAR DETERMINANDO NOVOS CAMINHOS PARA A SAÚDE MENTAL

Enviado em 28/08/2020

Os psicólogos norte-americanos June Gruber e Jonathan Rottenberg consideram que a COVID-19 trará grandes mudanças no atendimento de pacientes na área de saúde mental que, segundo eles, em artigo publicado no sítio eletrônico *The Conversation*, deve ser totalmente repensado [1]. Segundo os autores, a pandemia desencadeou uma crise nessa área, que cresce rapidamente. Os adultos dos Estados Unidos têm, hoje, escrevem eles, uma probabilidade oito vezes maior de apresentar sofrimento mental sério do que em 2018, e um terço deles relatam sintomas clinicamente significantes de ansiedade ou depressão clínica.

Os autores afirmam que ninguém tem sido poupado, mas destacam que essa crise afeta particularmente estudantes, em especial aqueles que estão impossibilitados de morar dos *campi* universitários e que enfrentam incerteza econômica, adultos com crianças, tentando equilibrar trabalho e ensino em casa, e profissionais de saúde que trabalham na linha de frente, pondo sua vida em risco para salvar a dos outros.

Segundo Gruber & Rottenberg o impacto do novo coronavírus na saúde mental pode ser literalmente mortal, havendo projeções de que o número de mortes derivadas de problemas de saúde mental pode ser semelhante ao das diretamente causadas pela COVID-19. Eles citam estimativa de uma fundação chamada Well Being Trust, que estima que a pandemia pode levar a um número de mortes entre 27 644 e 154 037 nos Estados Unidos por suicídio e overdose decorrentes do desemprego em massa, depressão e ansiedade.

Gruber & Rottenberg consideram como o grande desafio desta pandemia para os psicólogos clínicos o que eles chamam de “achatar a curva da saúde mental”. Na visão desses autores existe um sem-número de abordagens baseadas em evidência para tratar e prevenir ansiedade, depressão e suicídio, mas que não são ferramentas apropriadas para essa tarefa. Isso porque o distanciamento social e o medo de exposição ao novo coronavírus em ambientes públicos dificultam a disponibilidade de psicoterapias que exijam a presença física do paciente e do terapeuta, como é o caso da terapia comportamental cognitiva para a depressão, e da terapia comportamental dialética para pacientes suicidas. O isolamento social também interfere com redes de suporte de familiares e amigos, que costumam ser muito úteis para ajudar as pessoas a lidar com situações de crise.

O que se pode fazer nessa nova realidade que estamos vivendo? Para os autores, como dito na introdução, os cuidados em saúde mental devem ser reimaginados, repensados. E eles propõem que isso seja feito em quatro frentes interconectadas.

Para começar, será necessária uma mudança quanto ao modelo de como e onde os cuidados em saúde mental são oferecidos. A necessidade de hoje é que haja oferta de cuidados baseados em evidência que possam ter acesso remoto, já que as tradicionais sessões individuais ou coletivas presenciais com um profissional de saúde não terão como atender à atual demanda. Uma parte da solução está em sessões de terapia à distância, chamadas por eles de telessaúde. O resto ficaria por conta de cuidados de saúde mental ditos não tradicionais, que não precisam ser inventados, por já estarem disponíveis. Os autores citam como opções: cursos em ciência da felicidade pela internet, softwares de código aberto, e podcasts. Citam também intervenções disponíveis pela internet gratuitamente ou a preços acessíveis, como a terapia cognitiva baseada em Mindfulness (MBCT), que é um tipo de psicoterapia que combina psicologia cognitiva, meditação e o cultivo de um estado focado ao presente momento, de forma intencional e sem julgamentos.

Gruber & Rottenberg defendem que a atenção em saúde mental deve ser democratizada, no sentido de que deve ser abandonada a noção de que só se chega ao tratamento através de um terapeuta ou psiquiatra. Para eles há outras formas de parcerias que devem ser incentivadas, como grupos de suporte em saúde mental liderados por pares, nos quais a informação é passada por pessoas de nível social ou problemas de saúde mental semelhantes. Tais programas têm grande flexibilidade, pois após orientação e treinamento os líderes são capazes de auxiliar pessoas individualmente ou em grupos, em pessoa ou à distância. Segundo eles já há dados preliminares de que tal abordagem pode mesmo tratar com sucesso casos graves de doença mental e depressão. Mas até hoje não têm sido programas usados em larga escala.

A terceira frente proposta é a de que se deve promover a saúde mental em nível populacional, objetivando beneficiar a todos e não apenas quem procura tratamento. Há intervenções populacionais bem conhecidas e com respaldo científico, como exercícios, higiene do sono, e incentivo para se passar tempo ao ar livre, que caem como uma luva para esses tempos de pandemia, por diminuir o estresse e não custar nada.

Por fim, os autores recomendam que se deva rastrear a saúde mental em nível populacional com o mesmo empenho que se faz com casos e contatos de COVID-19. Há necessidade de se coletar muito mais informação sobre desfechos de saúde mental do que se faz hoje em dia. Segundo Gruber & Rottenberg, os dados coletados devem incluir não só avaliações feitas por profissionais da área de saúde mental, mas também de cidadãos comuns que compartilhem suas experiências diárias em tempo real por meio de plataformas de enquetes localizadas remotamente.

Os autores alertam sobre o monitoramento de saúde mental a nível de população requerer trabalho de equipe, já que os dados devem ser coletados, depois analisados, e os achados compartilhados por várias disciplinas: psiquiatria, psicologia, epidemiologia, sociologia e saúde pública, entre outras. Há que existir financiamento de instituições-chave, como é o caso do *National Institutes of Health* (NIH), nos Estados Unidos, que é a agência nacional de pesquisas médicas daquele país. Gruber & Rottenberg alegam que isso não é pensar alto, porque para se poder achatar a curva da saúde mental, primeiro a curva deve estar visível.

Para Gruber & Rottenberg, a pandemia de COVID-19 revelou as muitas deficiências da atenção em saúde mental nos Estados Unidos, problemas que uma vacina contra o novo coronavírus não resolverão. Para eles são necessárias, e para agora, mudanças de paradigmas na saúde mental que já estão passando da hora de ocorrer.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Na Itália, segundo artigo publicado *online* em dezembro de 2020 [2], observou-se uma drástica redução nos níveis de atenção psiquiátrica durante a pandemia, sendo que as únicas áreas não afetadas foram as intervenções psiquiátricas de urgência, os tratamentos compulsórios, e as consultas para pessoas privadas de liberdade. Os autores desse estudo acreditam que a drástica redução da atenção psiquiátrica por si só já poderá produzir um grande impacto na saúde mental naquele país em um cenário de uma nova onda da pandemia e econômica e de crise econômica provocada pela mesma.

REFERÊNCIAS

[1] Gruber J, Rottenberg J. Flattening the mental health curve is the next big coronavirus challenge. *The Conversation*. 2020 maio 20. Disponível em: <https://theconversation.com/flattening-the-mental-health-curve-is-the-next-big-coronavirus-challenge-139066>.

[2] Carpiniello B, Tusconi M, Zanalda E, Di Sciascio G, Di Giannantonio M, Psychiatry during the Covid-19 pandemic: a survey on mental health departments in Italy. BMC Psychiatry. 2020 dez. 16;593. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02997-z>.

54. PLASMA DE CONVALESCENTES NO TRATAMENTO DA COVID-19: OTIMISMO MA NON TROPPO

Enviado em 24/08/2020

O plasma de convalescentes já se mostrou útil, no passado, para reduzir a mortalidade na pandemia de influenza de 1918, na epidemia de SARS de 2003, e na pandemia de influenza A H1N1 de 2009, com base em séries de casos e comparações retrospectivas entre pessoas tratadas ou não. Também nesta pandemia de COVID-19 já surgiram relatos de séries de casos tratados com essa intervenção que sugerem ser ela efetiva. Faltam, porém, evidências conclusivas da eficácia e segurança do uso de plasma de convalescentes em pacientes com COVID-19 obtidas por meio de ensaios clínicos controlados randomizados. Ou faltavam. O primeiro deles, realizado por Li *et al*, realizado na China, foi publicado online no *JAMA* em 3 de junho [1].

Esse ensaio clínico aberto, multicêntrico, randomizado, realizado em Wuhan, na China, entre 14 de fevereiro e 28 de abril de 2020, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia por plasma de convalescentes em pacientes com COVID-19. Foram incluídos 103 participantes com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente que apresentavam formas graves ou gravíssimas (no original, *life threatening*, com risco de vida) da doença, a primeira caracterizada por dificuldade respiratória e/ou hipoxemia, e a segunda por choque, falência de órgãos, ou necessidade de ventilação mecânica. Esses pacientes foram randomizados para receber plasma de convalescente e tratamento padrão (52 deles), ou apenas tratamento padrão (51). O estudo previa a inclusão de 200 participantes, mas teve que ser interrompido após a inclusão de apenas 103 pela falta de novos pacientes, em função do controle da epidemia na China. O desfecho primário do estudo foi o tempo até melhora clínica dentro de 28 dias, medido por alta hospitalar ou redução de 2 pontos em uma escala de gravidade de doença. Desfechos secundários incluíram mortalidade em 28 dias, tempo até a alta, e taxa de negatificação do teste de PCR para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) em até 72 horas.

Nos 103 participantes incluídos no estudo a idade mediana foi de 70 anos, e 60 (58,3%) eram do sexo masculino. Deles, 101 completaram o estudo. No grupo que recebeu plasma de convalescentes melhora clínica dentro de 28 dias foi observada em 27 dos 52 pacientes (51,9%), enquanto no grupo controle 22 dos 51 (43,1%) melhoraram, ou seja, uma diferença de 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%, -10,4% - 28,0%) e um *hazard ratio* (HR) de 1,40 (IC 95%, 0,79-2,49), que não foram estatisticamente significantes ($p = 0,26$). Nos pacientes com forma grave da doença esse desfecho aconteceu em 21 dos 23 (91,3%) dos que receberam plasma de convalescentes e em 15 dos 22 (68,2%) do grupo controle (HR de 2,15; IC95%, 1,07-4,32; $p = 0,03$), enquanto nos com forma gravíssima ocorreu em 6 dos 19 (20,7%) no grupo que recebeu plasma de convalescentes e em 7 dos 29 (24,1%) que não receberam (HR de 0,88; IC95%, 0,30-2,63, $p = 0,83$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre quem recebeu ou não plasma de convalescentes quanto à mortalidade em 28 dias, e quanto ao tempo entre a randomização e a alta hospitalar. Quanto à negatificação do PCR em 72 horas, esta foi observada em 87,2% dos pacientes que receberam plasma de convalescentes e em apenas 37,5% do grupo controle ($p < 0,001$). Foram observados eventos adversos em dois pacientes do grupo que recebeu plasma de convalescentes, que melhoraram com tratamento de suporte. Os autores lamentam a interrupção precoce do estudo por ela ter diminuído o seu poder de demonstrar inequivocamente o benefício do uso de plasma de convalescentes nos pacientes com as formas graves e gravíssimas de COVID-19.

Em editorial publicado no mesmo número de JAMA, Casadevall *et al* comentam o estudo de Li *et al* e elogiam o feito da condução adequada de um ensaio clínico durante uma pandemia, com a utilização de unidades de plasma bem caracterizadas, com altos títulos de anticorpos contra o SARS-CoV-2 [2]. Eles também lamentam a impossibilidade de o estudo ter incluído os 200 participantes que lhe daria o poder estatístico de fazer as comparações desejadas. Comentando o achado do estudo de que foi verificada melhora clínica nos casos graves, mas não nos gravíssimos, Casadevall *et al* consideram um resultado esperado porque tratamentos com anticorpos, como já demonstrado em outras doenças, geralmente atuam melhor quando administrados mais precocemente.

Os editorialistas mencionam preocupações que têm sido levantadas quanto ao uso de plasma de convalescentes em COVID-19, que incluem a possibilidade de lesão pulmonar relacionada à transfusão, de sobrecarga circulatória relacionada à transfusão, e ainda o risco teórico de agravamento da doença em consequência de uma intensificação (*enhancement*) de efeitos pró-inflamatórios mediada por anticorpos. De acordo com eles o fato de apenas dois pacientes em 52 terem apresentado eventos adversos dá uma certa segurança, e diminui as preocupações que se possa ter com a administração dos anticorpos, ainda mais que ambos os casos responderam à administração de corticoides, e apenas um desses pacientes deve ter tido, de fato, uma reação transfusional.

Na casuística de Li *et al* os pacientes eram idosos, e o tempo mediano entre início dos sintomas e a randomização foi de 30 dias. Com base nos resultados do uso de plasma de convalescentes em pacientes com influenza e com SARS, seria de se esperar resultados mais favoráveis em pacientes mais jovens e, no caso da SARS, em pacientes que tivessem sido tratados mais precocemente. O fato de os resultados sugerirem benefício em idosos é alvissareiro, por serem eles os mais acometidos de formas graves e com maior risco de morte pela COVID-19, mas esse benefício ainda não está inequivocamente demonstrado.

Em 3 de julho, um mês após a publicação do artigo e do editorial resumidos acima, foi postado no *medRxiv* um *preprint* escrito por Gharbharan *et al*, que relatam o resultado de um outro ensaio clínico avaliando o uso de plasma de convalescentes para o tratamento de COVID-19, realizado nos Países Baixos [3]. Nesse estudo os pacientes foram randomizados para receber 300 ml de plasma com títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80, ou tratamento padrão. O desfecho primário era mortalidade no dia 60, e dois dos desfechos secundários eram duração da internação e melhora no décimo-quinto dia em uma escala de gravidade de doença da OMS de 8 pontos. Esse estudo foi suspenso prematuramente após 86 pacientes terem sido incluídos, porque 53 dos 66 pacientes testados já tinham anticorpos contra o SARS-CoV-2 no momento da inclusão no estudo, não obstante estarem sintomáticos por uma mediana de apenas 10 dias. Os níveis de anticorpos neutralizantes nos pacientes testados foram semelhantes aos dos verificados em 115 doadores. Essa observação provocou dúvidas sobre que possível benefício o uso de plasma de convalescentes traria para os pacientes, o que acabou levando à suspensão do estudo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam ou não plasma de convalescentes quanto à mortalidade, duração da internação, e melhora na escala de gravidade. Os autores sugerem que uma triagem de anticorpos em pacientes com início recente de sintomas de COVID-19 poderia identificar pacientes que podem se beneficiar do tratamento com plasma de convalescentes.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O tratamento de pacientes com COVID-19 com plasma de convalescentes comparado com placebo ou tratamento usual não se mostrou eficaz em diminuir a mortalidade por todas as causas

nem mostrou qualquer benefício no que diz respeito a outros desfechos clínicos em uma metanálise que incluiu 1060 pacientes de 4 ensaios clínicos randomizados revisados por pares, e 10 722 pacientes de outros 6 ensaios clínicos randomizados ainda não publicados [4].

REFERÊNCIAS

- [1] Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, *et al.* Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 jun. 3;324(5): p. 460-470. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943>. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>.
- [2] Casadevall A, Joyner MJ, Pirofsky L-A. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19 – potentially hopeful signals. *JAMA*. 2020 ago. 4;324(5): p. 455-457. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10218>.
- [3] Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, Stalenoef-Schukkene JE, *et al.* Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020 jul. 3. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.
- [4] Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, *et al.* Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021 fev. 26;325(12):1185-1195. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2747>

55. JÁ PODEMOS NOS ABRAÇAR APESAR DA PANDEMIA?

Enviado em 01/09/2020

Nesses tempos de pandemia de COVID-19, a orientação das autoridades de saúde para diminuir a transmissão do novo coronavírus inclui o distanciamento social. Manter-se constantemente afastado prudentes dois metros das pessoas, não apertar as mãos, não abraçar, não beijar, protegem as pessoas do vírus, mas cobram um preço por isso. Linda Geddes, em matéria publicada na revista de divulgação científica *New Scientist*, se interessa pela questão do abraço, discute seus benefícios comparados com o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, e orienta como se deve abraçar, caso se opte por fazê-lo, minimizando a chance de adquirir o novo coronavírus [1].

Geddes cita um artigo de Field *et al*, pesquisadoras norte-americanas que fizeram uma enquete que objetivou avaliar os efeitos da privação de contato físico (*touch deprivation*), autoavaliada pelos entrevistados, e os possíveis efeitos benéficos do exercício no estresse, ansiedade, depressão, fadiga, distúrbios do sono, e sintomas de estresse pós-traumático relacionados à COVID-19 [2]. Esse estudo, realizado em abril de 2020 em 260 adultos de 18 a 82 anos, que viveram o confinamento (*lockdown*) pela pandemia, revelou que a privação de contato físico esteve associada à pontuação alta em escalas que avaliam esses desfechos de saúde mental. Sessenta por cento dos entrevistados revelaram ter apresentado algum grau (de leve a alto) de privação de contato físico, mais observada em pessoas que viviam sós. A privação de contato físico esteve negativamente correlacionada com o exercício físico, achado que corrobora os resultados de pesquisas anteriores não relacionadas à COVID-19. Field *et al* não avaliaram o papel do abraço.

Um outro estudo citado por Geddes foi o de Rosenberg *et al*, postado como *preprint* no *medRxiv*, no dia 20 de maio [3]. Nesse estudo transversal de uma amostra (n = 1010) representativa de norte-americanos adultos, de 18 a 94 anos de idade, cerca de um terço (32 por cento) relataram apresentar sintomas depressivos, que foram mais observados em mulheres entre 20 e 29 anos, não casadas, e de baixa renda. Os participantes que relataram abraçar, beijar, e encontrar-se com amigos e familiares durante o confinamento relataram 26 por cento menos sintomas de depressão, e 28 por cento menos sentirem solidão, independentemente de outros fatores. O mesmo benefício não se observou entre aqueles que mantinham conexão remota de forma regular com amigos e familiares, por meio de vídeo. Os autores deste estudo chamam atenção para as altas prevalências de depressão e solidão observadas, reconhecem a necessidade de se manter o distanciamento social para a prevenção da transmissão do SARS-CoV-2, e acreditam ser essencial a expansão de serviços de saúde mental e a identificação de formas efetivas de conexão social à distância.

Mas, e quanto aos abraços? Tendo em vista os possíveis benefícios, não valeria a pena correr o risco?

Geddes entrevistou Molly Rosenberg, autora principal do *preprint* citado no parágrafo anterior, e esta enfatizou a importância de se limitar o contato com pessoas que não vivam sob o mesmo teto para impedir a disseminação do novo coronavírus.

Outra entrevistada, porém, chamou a atenção para o fato de que não é só a proximidade que conta. Para ela, a maioria dos abraços são de curta duração, e esse tempo curto lhe parece o ponto-chave da questão, que pode indicar ser possível a adoção de medidas para diminuir os riscos dos abraços de forma que os benefícios possam ser tornar superiores a eles. As medidas a serem tomadas durante os abraços seriam as seguintes: uso de máscaras, apontar as faces em sentidos opostos, e não tocar a face ou vestimenta de outra pessoa com sua própria face.

Para que isso seja feito a contento o abraço não pode ser algo apenas espontâneo, tem que ser planejado e consentido. Além disso, seria prudente lavar as mãos antes e depois do abraço, e mesmo prender a respiração, evitando expirar, enquanto ele está sendo dado.

Os abraços não têm risco zero, e por isso não devem ser banalizados e dados à toda hora. Também devem ser evitados por aqueles que estão nos grupos de maior risco, e particularmente por quem apresente qualquer sintoma de doença. Levando-se tudo isso em conta, como conclui um outro entrevistado, talvez tenhamos chegado num estágio da pandemia onde cada um possa fazer sua própria avaliação de risco, e agir de acordo com ela.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos publicou recomendações interinas para pessoas com vacinação completa contra a COVID-19 [4]. Essas recomendações se aplicam a pessoas que receberam duas doses das vacinas da Pfizer ou da Moderna, ou uma dose da vacina da Janssen, e são válidas após duas semanas de ser completado o esquema vacinal. De acordo com a versão do documento atualizada em 8 de março de 2021, essas pessoas podem visitar as casas de outras pessoas vacinadas sem usar máscaras ou praticar distanciamento físico, e visitar pessoas não vacinadas de um único domicílio que tenham baixo risco de desenvolver formas graves de COVID-19 também sem usar máscaras ou praticar distanciamento físico. O que tem sido interpretado como passaporte livre para o abraço, nessas circunstâncias.

REFERÊNCIAS

- [1] Geddes L. How to hug people in a coronavirus-stricken world. *New Scientist*. 2020 ago. 5. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/mg24732944-300-how-to-hug-people-in-a-coronavirus-stricken-world/>.
- [2] Field T, Poling S, Mines S, Bendell D, Veazey C, *et al*. Touch deprivation and exercise during the COVID-19 lockdown April 2020. *Medical Research Archives*;8(8). p. 1-12. Disponível em: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/2204>. DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v8i8.2204>.
- [3] Rosenberg M, Luetke M, Hensel D, Kianersi S, Fu T, Herbenick D, *et al*. Depression and loneliness during COVID-19 restrictions in the United States, and their associations with frequency of social and sexual connections. *MedRxiv*. 2020 maio 20. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20101840v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20101840>.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Interim Public Health Recommendations for Fully Vaccinated People. *CDC 24/7*. 2021 nov. 19. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html>

56. QUAL A EFICÁCIA MÍNIMA DE UMA VACINA CONTRA A COVID-19?

Enviado em 09/09/2020

Não basta que vacinas contra COVID-19 demonstrem eficácia em ensaios clínicos, elas devem demonstrar uma eficácia que valha a pena. É o que defendem Philip Krause *et al*, escrevendo em nome de um grupo de especialistas do Ensaio Clínico de Vacinas Solidariedade (*Solidarity*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), em comentário publicado em 27 de agosto na revista médica britânica *The Lancet* [1].

Segundo esses autores, estamos vivendo um momento no qual existe a necessidade de avaliações eficientes, rápidas e confiáveis das muitas vacinas candidatas contra a COVID-19 – de acordo com a OMS, em 8 de setembro de 2020 existiam 34 vacinas candidatas em investigação clínica (fases I, II ou III), além de 145 em avaliação pré-clínica (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). Contudo, as pressões políticas e econômicas para a rápida introdução de vacinas contra a COVID-19 podem fazer com que alguns países aceitem a implantação em larga escala de uma vacina de baixa eficácia, ou seja, que tenha demonstrado reduzir a incidência de COVID-19 em apenas 10 a 20 por cento, evidência cuja validade pode ainda ser prejudicada se for oriunda de ensaio clínico com poder estatístico insuficiente para detectar um efeito de tal magnitude. Isso poderia ser muito deletério se as autoridades superestimarem o impacto da vacinação na incidência da doença, e se pessoas vacinadas acreditarem estar protegidos e julgarem não mais necessitar seguir medidas de distanciamento social, uso de máscaras e lavagem das mãos. Além disso, a entrada de uma vacina assim no mercado poderia forçar que ela passasse a ser o comparador de escolha – em lugar do placebo – em novos ensaios clínicos, fazendo que estes necessitem de um número maior de participantes. E, num cenário ainda mais tenebroso, permitir a entrada no mercado de outras vacinas de baixa efetividade, com base na demonstração de não-inferioridade em comparação a ela.

Para que isso seja evitado, Krause *et al* argumentam que os critérios para aprovação pelas autoridades reguladoras de uma primeira vacina contra a COVID-19 sejam suficientemente rigorosos para selecionar vacinas cuja eficácia valha a pena para a sua utilização na prática. Eles arbitram esse valor em pelo menos 50 por cento, com precisão suficiente para que se possa concluir que a real eficácia da vacina seja maior do que 30 por cento. (Em termos estatísticos isto seria determinado por um intervalo de confiança de 95% que exclua uma eficácia menor do que 30 por cento). É esse o critério ora adotado pela agência reguladora norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA). O motivo para a escolha da eficácia mínima de 50 por cento para uma vacina é o de que causaria um impacto não desprezível de redução da COVID-19, pelo menos a curto prazo, entre os vacinados, e poderia levar a um nível de imunidade de rebanho que seria bastante útil para a redução da transmissão do SARS-CoV-2.

O artigo também propõe que ao invés de ensaios clínicos de cada vacina contra placebo, seria preferível a realização de ensaios clínicos avaliando várias vacinas ao mesmo tempo. Um ensaio global avaliando várias vacinas contra um único grupo controle poderia proporcionar resultados válidos mais rapidamente. O uso continuado de uma estrutura para a realização de ensaios clínicos poderia também acelerar a avaliação de várias vacinas candidatas, economizando tempo e esforço. É essa a proposta do Ensaio Clínico de Vacinas *Solidarity*.

Os autores também consideram essencial no planejamento de ensaios clínicos com vacinas contra a COVID-19 a avaliação de segurança, proteção contra formas graves da doença, e du-

ração da proteção, mantendo o cegamento dos grupos vacina e placebo após a determinação de eficácia a curto prazo, mas antes que a imunização com uma vacina efetiva seja iniciada na população em geral. Um outro motivo para o acompanhamento de longa duração seria o de determinar se a vacina pode tornar a COVID-19 mais perigosa, pela chamada intensificação da doença (*disease enhancement*), que é um evento adverso temido, teoricamente possível, mas até agora não demonstrado com as vacinas candidatas contra COVID-19. Esse tipo de evidência não pode ser determinado por estudos cujos desfechos sejam apenas imunogenicidade, e estudos em adultos voluntários são – ainda não realizados, mas que permanecem como uma possibilidade teórica – podem não ser suficientes para fornecer evidências de eficácia e segurança válidas para outros grupos populacionais, como para os idosos.

Vários financiadores, desenvolvedores e pesquisadores de vacinas, assim como instituições governamentais assinaram uma declaração de colaboração na área de pesquisa de vacinas. Diversos deles, e mais de 250 centros de pesquisa têm a intenção de participar do Ensaio Clínico de Vacinas *Solidarity*, com a intenção de antecipar o momento em que o mundo se verá livre da pandemia de COVID-19. Segundo Krause *et al* os custos deste ensaio clínico serão apenas uma pequena fração dos custos da COVID-19 para a sociedade, e esta colaboração poderá contribuir para rebater um niilismo e um nacionalismo quanto às vacinas, ambos de efeito bastante prejudicial.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Todas as vacinas contra COVID-19 que receberam aprovação para uso emergencial de dezembro de 2020 em diante preenchem, na sua maioria, com folga, esses critérios de eficácia, e não há notícia, por enquanto, de alguma vacina candidata que tenha falhado. O Ensaio Clínico de Vacinas *Solidarity* ainda não teve início.

REFERÊNCIA

[1] Krause P, Fleming TR, Longini I, Henao-Restrepo AM, Peto R, *et al*. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. *The Lancet*. 2020 ago. 27;396(10253). p. 741-743. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620318213?via%3Dihub>. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31821-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31821-3).

57. QUAL O RISCO PROFISSIONAL DE UM ANESTESISTA ADQUIRIR COVID-19?

Enviado em 10/09/2020

É natural que um anestesista queira saber o risco de ele adquirir COVID-19 de um paciente que ele esteja anestesiando, afirma o médico australiano Anthony Hade, que exerce essa especialidade. Em carta escrita ao editor da revista *Anaesthesia and Intensive Care*, publicada em 6 de julho de 2020, Hade alega que, não obstante a sua obviedade, esse é um ponto sistematicamente ignorado pelos guias e diretrizes da especialidade [1]. Por esse motivo ele explora o assunto, deixando claro, de saída, de que não há como se chegar a uma probabilidade que valha para todos, todo o tempo e para todos os lugares, mas que é importante conceptualizar o risco, sem se preocupar com números exatos, já que estes poderão variar de acordo com a localização geográfica e fatores que influenciam a transmissão comunitária da doença.

Segundo o autor, existem duas condições necessárias para que um anestesista adquira o novo coronavírus (SARS-CoV-2) de um paciente sob seus cuidados: 1) o paciente deve ser portador do novo coronavírus; 2) o vírus deve ser transmitido do paciente para o anestesista. A probabilidade de que o anestesista adquira a doença (COVID-19) de um paciente pode então ser calculada como o produto entre a probabilidade de o paciente estar carregando o SARS-CoV-2 e a probabilidade de transmissão do vírus.

Hade afirma que a probabilidade de que um paciente com COVID-19 seja portador de vírus é, por definição de 100 por cento, e pode-se considerar o mesmo, do ponto de vista prático, no caso de contatos próximos de casos confirmados. Diante de pacientes nessas condições é imprescindível que se tome medidas rigorosas de controle de infecção, inclusive precauções quanto à transmissão por aerossóis. Mas, e quanto aos pacientes assintomáticos sem evidência epidemiológica sugestiva de contato com o novo coronavírus?

Hade afirma que a probabilidade de que um paciente com COVID-19 seja portador de vírus é, por definição de 100 por cento, e pode-se considerar o mesmo, do ponto de vista prático, no caso de contatos próximos de casos confirmados. Diante de pacientes nessas condições é imprescindível que se tome medidas rigorosas de controle de infecção, inclusive precauções quanto à transmissão por aerossóis. Mas, e quanto aos pacientes assintomáticos sem evidência epidemiológica sugestiva de contato com o novo coronavírus?

Nesses casos o autor recomenda levar em consideração a incidência de infecção pelo SARS-CoV-2 na população da região geográfica de onde vem o paciente. Ele usa como exemplo dados de Queensland, região da Austrália onde ele reside, onde foram observados 18 casos na semana anterior à redação do artigo, período no qual 13 693 testes (presumivelmente RT-PCR de nasofaringe) foram realizados. Calcula-se, então, uma incidência de 0,13%. De acordo com Hade, se ele fosse anestésiar um paciente assintomático em seu hospital naquele dia, seria razoável presumir que esse paciente teria uma probabilidade de 0,13% de ser portador do SARS-CoV-2, com 95% de chance de a probabilidade real estar entre 0,07% e 0,19%.

Hade passa a discutir, então, a probabilidade de transmissão do vírus. O ponto inicial da discussão é o de que o risco dessa transmissão durante o contato com pacientes diminui quando precauções-padrão como higiene das mãos, uso de luvas, proteção ocular e máscaras cirúrgicas são utilizadas. Idealmente, um nível superior de equipamento de proteção individual (EPI), como

por exemplo uma máscara N95, se faz necessário durante uma anestesia geral, dada a produção de aerossóis nos procedimentos realizados em vias aéreas. Embora dados de laboratório revelem a superioridade da N95 sobre a máscara cirúrgica, na prática isso nem sempre se observa, como se verificou no caso da epidemia de SARS, em 2003, onde cada um desses tipos de máscara conferiu uma proteção de cerca de 80% a profissionais de saúde mesmo quando expostos a procedimentos que geram aerossóis.

De acordo com Hade, em nove estudos observacionais que avaliaram a efetividade de qualquer EPI respiratório em comparação com não uso de EPI, durante a epidemia de SARS de 2003, o risco relativo de doença (estimado pelo *odds ratio*) foi de 0,22, com intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,12 a 0,40. O autor pede emprestadas essas cifras para estimar a probabilidade de transmissão do SARS-CoV-2.

Tendo então em mãos as estimativas de o paciente ser portador do novo coronavírus, e de o vírus ser transmitido, pode-se calcular o risco de o anestesista em Queensland, naquela semana, adquirir COVID-19 de um paciente assintomático que ele anestesia. Esse risco seria de 0,029% (IC 95% 0,009% a 0,077%), ou de aproximadamente 1 em cada 3458 (IC95% de 1 em 1303 a 1 em 11 720). Como a incidência comunitária em Queensland é baixa o risco de o anestesista adquirir o novo coronavírus no exercício de sua profissão é muito baixo. O papel do tipo de EPI usado, nesse exemplo, é de muito menor relevância.

O autor também calculou o risco cumulativo de anestesia múltiplos pacientes ao longo da pandemia, com o uso da seguinte fórmula, onde n é o número de pacientes anestesiados:

$$\text{Risco}_n = 1 - (1 - \text{Risco}_1)^n$$

Se n for igual a 100, ou seja, se o médico anestesia 100 pacientes durante a pandemia, e os dados para incidência e transmissibilidade forem os mesmos utilizados acima, o risco cumulativo será de 2,9% (IC 95% de 0,8% a 7,4%).

A incidência estimada vai variar ao longo do tempo e dependendo da região geográfica. Do ponto de vista de Hade, se a testagem revelar um ponto de alta transmissão comunitária do SARS-CoV-2, precauções quanto à transmissão por aerossóis devem ser utilizadas naquela área, mas não no resto do país. Pode-se aperfeiçoar ao longo da pandemia a estimativa de transmissibilidade, à medida que dados sobre a infecção pelo novo coronavírus forem se tornando disponíveis a partir de estudos observacionais em profissionais de saúde. Ele também menciona que podem ser identificadas situações de transmissibilidade alta, por exemplo por aerosolização prolongada do vírus em cirurgias otorrinolaringológicas. Em situações específicas como esta é razoável que se preconize o uso de precauções com aerossóis.

Hade recomenda a utilização prática dos métodos e cálculos explicados acima para estimar o risco cumulativo. Ele também defende que órgãos profissionais que dão recomendações e orientações para o uso de EPI durante a pandemia incluam uma estimativa do risco no seu processo de decisão e comunicação.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em novembro de 2020 ocorreu o primeiro óbito por COVID-19 de um anesthesiologista no Reino Unido, o que provocou a publicação de um editorial numa revista muito conceituada da especialidade. A estimativa é de que em 2020 trabalhavam mais de 13 000 anesthesiologistas no Reino Unido, onde a COVID-19 causou um grande número de casos e de mortos. Possivelmente, por saberem ser um grupo de exposição ocupacional alta ao SARS-CoV-2, esses especialistas aderem estritamente às medidas de proteção recomendadas [2].

REFERÊNCIAS

[1] Hade AD. Estimating the risk of an anaesthetist acquiring COVID-19 by anaesthetising an asymptomatic patient. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2020 jul. 6;48(4): p. 325–327. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X20937316>. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X20937316>.

[2] Cook TM, Lennane S. Occupational COVID-19 risk for anaesthesia and intensive care staff – low-risk specialties in a high-risk setting. *Anaesthesia* 2021;76(3):295-300. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15358>

58. USAR UMA MÁSCARA SALVA QUANTAS VIDAS? É FÁCIL CALCULAR

Enviado em 11/09/2020

Ainda existem pessoas que não acreditam que o uso de máscaras faciais feitas em casa protege contra a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Também existem, nas redes sociais, muitas mensagens associando, equivocadamente, seja por ignorância ou de forma intencional, o uso de máscaras à reinalação de gás carbônico e à aquisição de doenças. Para desmistificar o uso das máscaras, e dar às pessoas uma ideia do benefício que elas podem causar se usadas durante a pandemia de COVID-19, dois estudantes poloneses de doutorado disponibilizaram pela internet uma calculadora que informa quantas mortes cada indivíduo pode estar evitando se utilizar uma máscara, caseira ou não. Trata-se de um instrumento que pode ser poderoso contra a disseminação de notícias falsas e a favor da conscientização da importância do uso (correto) das máscaras.

Esta calculadora, desenvolvida pelos doutorandos poloneses Joanna Michałowska e [Dominik Czernia](#), foi objeto de matéria recém-publicada na revista norte-americana de popularização da ciência e tecnologia *Popular Mechanics*. A calculadora pode ser acessada (pelo [link https://www.omnicalculator.com/health/mask-vs-no-mask](https://www.omnicalculator.com/health/mask-vs-no-mask)) sem nenhum custo para quem quiser utilizá-la. Ela está hospedada num repositório de mais de 1.290 calculadoras chamado Omni Calculator. O usuário pode modificar algumas variáveis relativas à máscara e ao seu uso, como o material de fabricação e a porcentagem de pessoas que a utilizam na população, e assim calcular (estimar) quantos casos de infecção pelo novo coronavírus podem ser prevenidos por essa medida.

Na calculadora de Michałowska & Czernia pede-se informação sobre a pessoa usar ou não máscaras (alternativas sim ou não), qual o tipo de máscara (N95, cirúrgica, caseiras fabricadas com diferentes materiais, incluindo combinações de tecidos diferentes, e até cachecóis), número de reprodução inicial (R_0), e porcentagem de pessoas que usam máscaras. O R_0 é um termo matemático que descreve o quanto uma doença é contagiosa, e expressa o número de pessoas para quem o agente infeccioso, no caso o SARS-CoV-2, é transmitido por cada pessoa infectada. Na calculadora o ponto de partida para o R_0 está fixado em 2,5, por ser este o valor considerado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, a melhor estimativa, mas há uma observação de que esse valor pode variar de 2,4 a 4,0 quando nenhuma restrição, como uso de máscaras, é introduzida numa comunidade. O ponto de partida na calculadora para a variável “porcentagem de pessoas que usam máscaras” é de 100 por cento, o que é questionável já que muitas pessoas não as utilizam corretamente, e uma minoria não as utiliza jamais por ser contra o seu uso.

Se a pessoa informar que não usa máscara, a calculadora apresenta como resultado que, “após duas semanas, suas ações individuais podem resultar em 1 óbito e contribuir para 20 novas infecções”. Para um usuário de máscara caseira de algodão, para um R_0 de 2,5, e para o cenário de 65 por cento da população usar máscaras, a calculadora indica que “após duas semanas, suas ações individuais podem proteger até 19 pessoas de adquirir a infecção, e evitar 1 óbito.”

De acordo com a matéria, os dois estudantes de doutorado, que levaram três dias para desenvolver e testar a sua calculadora, estimam, com base no uso de outras calculadoras Omni, que entre 10.000 e 20.000 pessoas a utilizarão a cada dia. Por pequeno que seja, eles esperam que as informações obtidas tenham um impacto na disseminação da COVID-19. Segundo Michałowska & Czernia, informação é tudo. Se uma pessoa informar à calculadora que não usa máscara, e se

der conta que pode estar contribuindo para uma morte num período de duas semanas, pode não ficar indiferente ao impacto dessa informação. Da mesma forma, ser informado pela calculadora de que, usando máscaras você está contribuindo para evitar uma morte por quinzena, pode ter um efeito muito positivo de estímulo para que a pessoa continue a usá-las.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Modelo matemático que utilizou dados de número de casos e mortalidade por COVID-19 nos Estados Unidos entre 1 de fevereiro e 21 de setembro de 2020 previu que o uso universal de máscaras poderia salvar 129.574 vidas naquele país entre 22 de setembro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021, ou 95.814 vidas se a adoção do uso de máscaras fosse de 85% em comparação ao cenário de referência, que seria de um número cumulativo de 511.373 óbitos por COVID-19 até 28 de fevereiro de 2021 [2].

REFERÊNCIAS

[1] Linder C. Calculate exactly how many lives you'll save by wearing a mask. *Popular Mechanics*. 2020 set. 8. Disponível em: <https://www.popularmechanics.com/science/math/a33671563/face-mask-effectiveness-covid-19-calculator/>.

[2] Reiner RC, Barber RM, Collins JK, Zheng P, Adolph C, Albright J, *et al.* Modeling COVID-19 scenarios for the United States. *Nature Medicine*. 2020 nov. 27;27:94-105. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1132-9>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1132-9>.

59. O RISCO DA REABERTURA DAS UNIVERSIDADES NOS ESTADOS UNIDOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 03/09/2020

A volta às aulas durante a pandemia de COVID-19 tem sido um tema controverso na maioria dos países, tanto no que se refere aos ensinos básico e médio, como ao ensino superior. A reabertura das universidades no Estados Unidos, e o risco que ela representa, foi tema de editorial do *BMJ* escrito por Gavin Yamey e Rachel Walensky, e publicado em 1º de setembro [1].

Um terço das universidades (termo que aqui será usado para englobar os *colleges* e *universities*) dos Estados Unidos reabriram em agosto, uma decisão arriscada tendo em vista que, no começo daquele mês, naquele país, eram notificados cerca de 55 000 casos novos de COVID-19 por dia e, segundo os autores, não havia nenhum plano ou visão coordenada de como reabri-las com segurança.

A consequência foi a ocorrência de surtos de COVID-19, alguns de proporções consideráveis, por todo o país. Até o dia 26 haviam ocorrido pelo menos 26 000 novos casos em mais de 750 instituições. Muitas grandes instituições, como a Universidade da Carolina do Norte (UNC), em Chapel Hill, e a Universidade Notre Dame, em Indiana, tiveram que voltar a fechar.

De acordo com Yamey & Walensky a reabertura se deu por pressões financeiras, e havia a expectativa de que a ocorrência de infecções seria um preço a ser pago, inevitável, mas aceitável. A prática mostrou que a COVID-19 tem causado muito mais dano do que se esperava. Um levantamento realizado em vários estados revelou que um quarto das pessoas entre 18 e 34 anos que adquiriram COVID-19 na sua forma sintomática desenvolveram a forma pós-aguda da doença, que é debilitante e pode causar complicações graves. Os autores também citam o caso de uma competição universitária de futebol americano que foi cancelada após 15 estudantes, previamente saudáveis, terem desenvolvido miocardite relacionada à COVID-19.

O editorial lembra que infecções nos estudantes não ficam limitadas a eles, mas afetam, a partir deles, funcionários e professores, particularmente os mais vulneráveis do ponto de vista da imunidade, e a comunidade fora dos *campi*. Os autores chamam a atenção para o fato de que mais de 40 por cento do pessoal que trabalha nas áreas de serviço e manutenção nas universidades norte-americanas são negros ou pardos – na nomenclatura brasileira – que têm risco mais alto de morrer por COVID-19 do que a população geral, e podem levar a infecção para suas comunidades.

Como estão escrevendo para uma revista britânica, Yamey & Walensky discutem que lições o Reino Unido, onde os estudantes devem retornar neste mês de setembro às aulas, pode aprender com a experiência recente dos Estados Unidos. A primeira lição, segundo eles, é a importância de se controlar a transmissão comunitária antes da reabertura. Os critérios para considerá-la como mínima são uma média por período de sete dias de menos do que quatro casos novos por 100 000 habitantes por dia, e taxa de soropositividade menor do que 5%, que não foram observados, por exemplo, na reabertura das aulas da UNC. Por outro lado, a reabertura das universidades em Taiwan foi bem sucedida, mas se deu quando aquele país já havia quase eliminado a transmissão comunitária da doença.

A necessidade de quarentena dos alunos antes ou a partir da chegada na universidade é uma segunda lição a ser aprendida. Não deve ser relevado o fato de que mesmo que a universidade esteja situada numa comunidade de baixa transmissão, muitos alunos vêm de outras áreas ou mesmo de outros países, onde a transmissão pode ser alta. Onde existia a exigência de qua-

rentena dos alunos por 14 dias antes do reinício das aulas, as taxas de positividade do teste para SARS-CoV-2 entre eles foram baixas.

A terceira lição tem a ver com a transmissão a partir de estudantes assintomáticos, observada principalmente em dormitórios situados dentro dos *campi* ou em repúblicas de estudantes, locais que congregam esses jovens. A adoção por várias universidades de triagem por sintomas não é uma estratégia de prevenção que funcione a contento. As evidências são de que a prevenção de surtos exige testagem frequente dos estudantes, idealmente a cada dois ou três dias, com o uso de um teste rápido, barato e de alta especificidade, mesmo que sua sensibilidade não seja tão boa. Tal recomendação nem sempre poderá ser seguida na prática, mas essa estratégia coincide com a recomendada por um grupo de consultores independentes do Reino Unido (*UK's Independent SAGE Behavioural Advisory Group*). Segundo os editorialistas os testes devem se estender para professores e funcionários, que devem incluir indivíduos mais velhos e/ou com doenças que os tornem mais suscetíveis a formas graves de COVID-19.

Yamey & Walensky deixam claro que é importante que todo planejamento tenha os pés no chão, e não parta da ilusão de que os estudantes deixarão de organizar festas e de fazer sexo. Não foram poucos os exemplos de planos de reabertura mal feitos que resultaram na ocorrência de surtos de COVID-19 após a volta às aulas, em que a culpa foi posta nos estudantes. Segundo os autores o que deve ser feito, e que pode funcionar, é a orientação sobre formas de socialização mais seguras e alternativas a festas em lugares fechados, com participantes aglomerados e sem usar máscaras. Atividades como filmes, aulas de ioga e concertos, todas ao ar livre, são opções a ser consideradas, sempre com o encorajamento do distanciamento social e fornecimento de máscaras.

A última recomendação dos editorialistas é de que o mínimo que se deve esperar das lideranças universitárias é transparência e prestação de contas. Eles recomendam que cada universidade publique seus protocolos de segurança e divulgue boletins diários com informações sobre número de testes realizados, número de casos, internações e óbitos, com dados relativos à comunidade universitária. E que as universidades sigam sua vocação para pesquisa e realizem estudos que ajudem a orientar uma reabertura mais segura.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A bem sucedida experiência de Taiwan [2] publicada *online* em 2 de julho de 2020, e citada no editorial de Yamey & Walensky, envolveu práticas de contenção (controle de acesso com rastreamento de contatos e quarentena) e mitigação (higiene, saneamento, ventilação e distanciamento social). Reabertura feita numa época em que nem se sonhava que vacinas contra a COVID-19 seriam desenvolvidas a curto prazo, mas, como ressaltado no editorial, quando a transmissão comunitária da doença já estava controlada naquele país.

REFERÊNCIAS

[1] Yamey G, Walensky RP. Covid-19: re-opening universities is high risk. *The BMJ*. 2020 set. 1;370. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3365>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3365>.

[2] Cheng S-Y, Wang CJ, Shen AC-T, Chang S-C. How to safely reopen colleges and universities during COVID-19: experiences from Taiwan. *Annals of Internal Medicine*. 2020 jul. 2;173(8):638-641. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2927>.

60. LIÇÕES DE VACINAS CONTRA CORONAVÍRUS DE USO VETERINÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A COVID-19

Enviado em 15/09/2020

Existem várias doenças causadas por coronavírus que acometem animais domésticos, algumas delas suficientemente graves ou de importância econômica que justificaram o desenvolvimento de vacinas para a sua prevenção. Que possíveis lições essas vacinas podem ensinar aos investigadores que estão desenvolvendo vacinas candidatas para a profilaxia da COVID-19?

Ian Tizard, do Departamento de Biopatologia da Universidade Texas A&M, nos Estados Unidos, publicou na revista *Vaccine*, em artigo que saiu *online* em 10 de junho, uma revisão sobre as vacinas de uso veterinário disponíveis contra doenças causadas por coronavírus em animais de companhia e de produção [1]. Nele, o autor procura chamar a atenção para aspectos de interesse para o desenvolvimento de vacinas para uso humano contra a COVID-19. Segundo ele, embora nenhuma dessas vacinas de uso veterinário possa proteger contra a COVID-19, o que se tem aprendido com o seu desenvolvimento e uso na prática pode ter muita utilidade.

Dois coronavírus podem infectar cães: um alfacoronavírus (CCoV) causa doença entérica, e um betacoronavírus (CRCoV) causa doença respiratória leve e autolimitada. Existem vacinas (inativadas e de vírus vivo modificado) contra o CCoV, mas seu uso é controverso. Isso porque o vírus causa, em geral, doença leve e autolimitada, a doença em geral ocorre antes da sexta semana de vida dos filhotes, portanto antes da idade recomendada para vacinação, que é de 8 a 12 semanas de vida, e porque as vacinas aparentam proteger contra a doença mas não contra a infecção, de forma que os filhotes permanecem eliminando os vírus pelas fezes.

Coronavírus felinos (FCoV) podem ser de dois sorotipos, I e II, sendo que cada um deles se divide em dois patótipos, o coronavírus entérico felino (FECV), que causa a maioria das infecções nos gatos, que são assintomáticas ou caracterizadas por diarreia leve, e o vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV). A peritonite infecciosa felina é uma serosite fibrinosa e granulomatosa altamente letal, que afeta predominantemente gatos relativamente jovens entre os 6 meses e 3 anos de idade. É um exemplo de doença viral, como a dengue, na qual anticorpos séricos podem, ao invés de ser protetores, aumentar a sua gravidade. Anticorpos monoclonais contra a proteína S (da espícula) mediam essa resposta aumentada ao vírus, o que faz com que vacinas convencionais tenham sido mal sucedidas na proteção de gatos. Essa experiência pode ser relevante para algumas vacinas candidatas contra a COVID-19. Uma estratégia alternativa envolve a administração de uma vacina termossensível, com uma cepa mutante que só se replica no trato respiratório superior, administrada por via intranasal com o objetivo de estimular uma resposta local de IgA para prevenir a invasão viral e ser protetora sem induzir a resposta aumentada de anticorpos. Essa vacina só é efetiva se administrada antes da exposição ao coronavírus, o que se dá precocemente na vida dos gatos, e dificulta o seu uso na prática.

Os coronavírus bovinos (BCoV) são betacoronavírus-1, e causam doença entérica e respiratória em bezerros. Há várias vacinas efetivas contra eles no mercado norte-americano. Como os bezerros adoecem nos primeiros dias de vida as vacinas devem ser administradas nas vacas antes de parir, de forma que os bezerros adquirem imunidade passivamente pela ingestão do colostro. Alternativamente pode ser administrada uma vacina viva atenuada por via intranasal aos

bezerros a partir do primeiro dia de vida; essa vacina induz uma resposta inata com interferon que resulta em rápido início de proteção.

Coronavírus também causam doença respiratória e gastrointestinal em porcos. Há seis coronavírus que infectam esses animais: quatro alfacoronavírus, que incluem o vírus da gastroenterite transmissível (TGEV), o coronavírus respiratório suíno (PRCoV), o vírus da diarreia epidêmica suína (PEDV), e o coronavírus da síndrome diarreica aguda suína (SADS-CoV); um betacoronavírus, o vírus da encefalomielite hemaglutinante suína (PHEV); e o deltacoronavírus suíno (PDCoV). TGEV, PRCoV e PHEV são vírus já conhecidos há bastante tempo, enquanto os demais, inclusive o PEDV, são considerados agentes de doenças emergentes.

O PEDV causa diarreia aquosa, vômitos, anorexia, desidratação e morte em leitões de menos de duas semanas. Na vacinação neonatal de leitões não há tempo suficiente para uma resposta imune ativa à vacina antes do início da doença, de forma que devem ser vacinadas as porcas prenhas, que transferem imunoglobulinas aos leitões pelo colostro. Há várias vacinas inativadas, vacinas atenuadas – geralmente administradas por via oral –, vacinas de vetores virais (*swinepox* ou adenovírus) modificados geneticamente para expressar a proteína S, vacinas de subunidades expressas em baculovírus, leveduras ou células de plantas, e vacinas de DNA. Segundo Tizard, variantes de PEDV continuam a emergir em populações de suínos, resultando em variação antigênica que altera a efetividade das vacinas atualmente disponíveis, e cria demanda para o desenvolvimento de novas vacinas. Existem também vacinas atenuadas e vivas atenuadas contra o TGEV, mas a demanda por elas tem caído porque a prevalência da gastroenterite transmissível também está em declínio.

O vírus da bronquite infecciosa (IBV) é um gamacoronavírus que afeta frangos, causando uma infecção grave do trato respiratório. A bronquite infecciosa aviária é considerada uma das maiores ameaças para os produtores comerciais de frango no mundo, por combinar alta morbidade e perda de crescimento acompanhadas de infecções bacterianas secundárias. Só pode ser controlada por vacinações em massa, mas, assim como o PEDV, o IBV é caracterizado pela constante emergência de novos sorotipos, e não há proteção cruzada entre a maioria deles, o que demanda mudanças nas vacinas e revacinações periódicas das aves.

A maioria dos frangos criados comercialmente precisam ser vacinados contra a IBV. Existem vacinas inativadas e de vírus vivo atenuado. Da mesma forma do que em outras doenças, as vacinas inativadas contra a IBV induzem uma resposta de anticorpos relativamente fraca e necessitam múltiplas doses e uso de adjuvantes. Isso pode causar lesões importantes nos locais da injeção da vacina nas aves. As vacinas atenuadas costumam conferir maior proteção, mas, por serem vacinas de vírus vivos, existe o risco de reversão para virulência. Várias outras vacinas contra IBV vêm sendo desenvolvidas, inclusive vacinas recombinantes usando *fowlpox*, adenovírus e outros vírus como vetores, vacinas de subunidades, e vacinas de DNA. Até meados de 2020 havia 57 vacinas contra IBV registradas nos Estados Unidos, 19 delas monovalentes, e as demais combinadas contra outros agentes.

Nenhuma das muitas vacinas contra animais domésticos citadas acima deve oferecer proteção contra SARS, MERS e COVID-19, doenças graves causadas por coronavírus em humanos. As vacinas para uso humano terão que ser desenvolvidas independentemente. Segundo Tizard, de uma perspectiva veterinária as vacinas contra coronavírus desenvolvidas para animais domésticos induzem resposta imunitária e conferem proteção. Esta proteção pode ser mediada por IgA contra doenças entéricas e respiratórias, por IgG contra doenças virêmicas, e em muitos coronavírus é importante o papel da resposta celular. A duração da imunidade, porém, pode ser curta. No caso das vacinas inativadas, sua efetividade pode ser menor, mas são vacinas relativamente baratas para se produzir, e se prestam para vacinação em massa.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um artigo que oferece informações complementares ao de Tizard foi publicado *online* pelo *Biologist*, da Royal Society of Biology, do Reino Unido [2]. Este artigo cita vacinas veterinárias contra coronavírus administradas por via oral, seguidas ou não por reforço intramuscular, visando obter imunidade de mucosa, estratégia também escolhida para algumas vacinas candidatas humanas contra a COVID-19 ora em fase de investigação pré-clínica ou clínica. Um outro ponto de interesse para as vacinas contra a COVID-19 é que coronavírus patogênicos para animais também desenvolvem variantes, problema que no caso do IBV, em frangos, tem sido endereçado por vacinas combinadas contra várias variantes ou pelo uso de vacinação sequencial contra variantes diferentes.

REFERÊNCIAS

[1] Tizard IR. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. *Vaccine*. 2020 jul. 14;38(33): p. 5123-5130. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284272/#>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.026>.

[2] Francis MJ. Lessons from animal coronaviruses. *The Biologist*. 2020 dez. 4. Disponível em: <https://thebiologist.rsb.org.uk/biologist-covid-19/coronavirus-veterinary-vaccines>.

61. MORRER COM OU MORRER DE COVID-19? COMO OS ÓBITOS SÃO CONTADOS NAS ESTATÍSTICAS DE SAÚDE

Enviado em 16/09/2020

No Brasil tem havido alguma discussão, principalmente nas mídias sociais, e com grande viés político, sobre a contagem de mortos durante a pandemia de COVID-19. Uns argumentam que este número tem sido subestimado, porque existiriam casos não computados por não ter confirmação diagnóstica laboratorial, outros defendem que ele tem sido superestimado porque estariam sendo contados como casos de COVID-19 óbitos por outras causas, mas com exame positivo para o novo coronavírus (SARS-CoV-2). A mesma discussão também tem ocorrido em outros países. Stephanie Pappas, em texto originalmente publicado no *website Live Science*, e reproduzido no *Scientific American*, tenta entender se é, de fato, relevante a diferença entre “morrer com” ou “morrer de” COVID-19 [1].

Pappas, que aborda o assunto no contexto dos Estados Unidos, começa sua matéria citando os exemplos dos estados do Colorado, onde um deputado estadual acusa o Departamento Estadual de Saúde Pública de inflacionar as mortes por COVID-19, e da Flórida, onde a mídia local tem criticado a recusa do Departamento Estadual de Saúde em divulgar publicamente dados de examinadores médicos, alegando que aquele estado está subnotificando os óbitos. Segundo a autora, estabelecer a causa de morte de alguém não é algo simples de ser feito, e isso sempre foi um problema e não está sendo uma especificidade da pandemia de COVID-19.

Quem assina os certificados de óbito de onde são extraídas as informações sobre as causas das mortes? Nos Estados Unidos a maioria deles é assinada pelo médico responsável pelo paciente que morre em um hospital, mas há também a possibilidade de isso ser feito por examinadores médicos ou *coroners*, que seriam como legistas, mas sem ter correspondência exata com esse tipo de profissional no Brasil, e que se responsabilizam pelas mortes extra-hospitalares. Em algumas jurisdições, como nas cidades de Chicago e Milwaukee, cabe aos *coroners* rever os dados clínicos e laboratoriais de todos os óbitos para verificar se de fato foram causados pela COVID-19.

Nos certificados de óbito há espaços para as informações de causa imediata da morte, assim como para a cadeia de eventos que levou a essa doença ou incidente final, e para fatores que possam ter contribuído para o óbito. Num caso de óbito por COVID-19, exemplifica Pappas, a causa imediata de morte pode estar listada como “insuficiência respiratória”, com a informação “devida à COVID-19” escrita na segunda linha. Fatores que podem ter contribuído para a morte, como doença cardíaca, hipertensão arterial ou diabetes, seguem relacionados mais abaixo. Isso leva alguns a interpretar que a causa real do óbito tenha sido doença cardíaca ou diabetes, o que não é correto, pois sem a COVID-19 a pessoa provavelmente não teria morrido naquela ocasião.

Determinar de forma acurada se foi de fato a COVID-19 o fator determinante para o óbito não é tão difícil, segundo alguns, mesmo quando o paciente era portador de comorbidades. Isso porque nos óbitos por COVID-19 predominam os quadros respiratórios, e os achados clínicos, radiológicos e laboratoriais costumam ser marcantes. Porém quando a pessoa morre em casa, ou logo após a entrada no hospital, a determinação do papel do novo coronavírus no óbito pode ser mais complicada. Nesses casos, a realização de uma necrópsia (autópsia) pode ser muito útil, mas o fato é que necrópsias estão sendo cada vez mais raras, algo que precede o surgimento da pandemia, e que em parte se explica pela carência de patologistas forenses nos Estados Unidos. Além disso, autópsias em cadáveres cuja morte pode ter sido causada pela COVID-19 conferem risco para os profissionais envolvidos por se tratar de doença infecciosa, e

pela falta de equipamentos de proteção individual para os patologistas que vem ocorrendo durante a pandemia.

Exemplos de situações em que pode ser difícil atribuir uma morte à COVID-19 são casos de mortes em pacientes jovens por infarto ou acidente vascular cerebral, em que os pacientes testaram positivo para o SARS-CoV-2, mas não apresentaram sintomas respiratórios. Hoje sabe-se que a COVID-19 pode evoluir com formação de coágulos mesmo quando o envolvimento pulmonar não é evidente no quadro clínico da doença e, portanto, pode-se concluir que a morte tenha sido por COVID-19, o que não era o caso no início da pandemia, quando esse fato era desconhecido. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos publicou um guia sobre como atribuir a morte à COVID-19, que recomenda a utilização de teste diagnóstico sempre que possível, e que permite classificar as mortes por “presumível” ou “provável” COVID-19, com base na clínica e no julgamento de quem preencher o certificado de óbito. Algumas jurisdições aceitam a realização de testes *post mortem* para COVID-19.

Inconsistências na notificação de causa de morte precedem em muito a pandemia de COVID-19, mas esta fez com que esse problema aflorasse e se tornasse de interesse público. Muitos estados relutam em abrir suas bases de dados por saber terem elas problemas de validade e por temer o seu mau uso. Tanto erros de contagem para mais como para menos são possíveis, e não está muito claro se eles se compensam ou levam a super- ou subestimativas do número de mortes por COVID-19. De acordo com a matéria de Pappas, dados do CDC de excesso (da ordem de algumas dezenas de milhares) de óbitos nos primeiros meses de 2020 observadas nos Estados Unidos em comparação com o mesmo período de anos anteriores sugerem que esteja havendo naquele país como um todo uma subestimativa do número de óbitos por COVID-19.

Alguns argumentam que o excesso de mortes seria consequência do confinamento e não da COVID-19, com base na hipótese de que muitas pessoas têm morrido em casa por ter medo de ir se consultar em hospitais. Embora queda de atendimentos de emergência por problemas cardíacos, por exemplo, tenha sido documentada, os números observados não sugerem que ela possa por si só explicar o excesso de mortes. E há ainda o fato de que a mortalidade por acidentes automobilísticos e motociclísticos diminuiu bastante no mesmo período, o que dificulta a explicação para o excesso de óbitos observado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Esta questão de se definir se uma pessoa morreu por COVID-19 ou por outra causa, mesmo com quadro clínico e epidemiológico sugestivo mas sem confirmação laboratorial, ou ainda com evidência laboratorial de infecção mas sem clínica compatível, é apresentada com vários exemplos no contexto da Índia, em matéria publicada *online* na revista britânica *BMJ* em 17 de julho de 2020 [2].

REFERÊNCIAS

[1] Pappas S. How COVID-19 deaths are counted: Assigning a cause of death is never straightforward, but data on excess deaths suggest coronavirus death tolls are likely an underestimate. *Scientific American*. 2020 maio 19. Disponível em <https://www.scientificamerican.com/article/how-covid-19-deaths-are-counted1/>.

[2] Pulla P. What counts as a covid-19 death? *The BMJ*. 2020 jul. 17;370. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680851/>. DOI: 10.1136/bmj.m2859.

62. A VENTILAÇÃO DOS PRÉDIOS ESCOLARES E A VOLTA ÀS AULAS NA ESPANHA

Enviado em 14/09/2020

A pandemia de COVID-19 desnudou uma série de problemas sanitários, entre eles o da habitabilidade de edifícios. O retorno às aulas na Espanha deverá ocorrer com muitas incertezas sobre o risco de surtos de COVID-19 relacionados à infecção de alunos, professores e funcionários das escolas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), e sobre a efetividade das medidas tomadas para minimizá-lo. A arquiteta María Teresa Cuervo, ligada ao Instituto de Ciências da Construção Eduardo Torroja, de Madri, discute, em artigo publicado na edição espanhola do *website The Conversation*, a ventilação nos prédios escolares e sua implicação na volta às aulas em tempos de pandemia.

A primeira proposta citada pela arquiteta para diminuir a transmissão do SARS-CoV-2 nas escolas é a de dar aulas ao ar livre, o que já foi feito em epidemias anteriores, e que tem vantagens óbvias, mas que não está livre de dificuldades logísticas, de espaço físico, e meteorológicas. Há consenso em que se deva ventilar ao máximo os edifícios, mas existe o problema de que grande parte dos que são destinados à educação não cumprem as normas vigentes.

Segundo Cuervo a ventilação de um ambiente fechado pode ser natural, feita por aberturas para o exterior; mecânica, por ventiladores de entrada e/ou saída, que dirigem o ar por condutos através de filtros ou outros elementos; ou mista. Sistemas de ventilação mecânica ou mista são integrados na climatização de edifícios não residenciais. A saúde está diretamente relacionada com a ventilação de interiores. Pela ventilação se renova o ar interior, viciado, pela entrada do ar que vem de fora. Uma boa ventilação também elimina a umidade ambiental.

De acordo com a autora, especialistas em qualidade do ar interior e em climatização já alertavam sobre a transmissão do SARS-CoV-2 por aerossóis desde há muito. Na Espanha, o governo estabeleceu normas sobre ventilação e climatização de edifícios, mas, na opinião de Cuervo, a efetividade da ventilação nas escolas está aquém do desejado e do determinado pelas normas. A autora afirma que entre 90% a 95% dos prédios escolares espanhóis foi construído antes do Regulamento de Instalações Térmicas dos Edifícios (RITE), que é de 2006, e que promoveu exigências efetivas em ventilação, qualidade do ar, e conforto interior. Cerca de 60% desses edifícios é anterior a 1980, quando ainda não havia nenhuma norma a respeito.

Pode-se depreender a falta de ventilação controlada nesses edifícios pela leitura da Estratégia para Reabilitação Energética no Setor de Edificações na Espanha, que é deste ano. Segundo esta norma os prédios escolares precisam de ar interior de boa qualidade. A ventilação pode ser estimada por renovações de ar por hora (r/h), que vai depender do volume dos recintos e de sua ocupação, e que deve ser de 6 a 10 r/h.

A ventilação natural, para ser efetiva, necessita de diferenças de temperatura entre o exterior e o interior, e da ação do vento. Sua efetividade varia de acordo com a planta do prédio, a orientação do vento, obstáculos em volta, disposição e área das aberturas para o exterior, número de ocupantes, e condições climáticas e outras perturbações vindas do exterior, entre outras variáveis. Tantas variáveis explicam pelo menos em parte, o mal funcionamento da ventilação natural em prédios escolares espanhóis. Na Europa, segundo dados do projeto HEALTHVENT, e nos Estados Unidos, esse problema também ocorre, como demonstram achados de níveis de CO₂ muito acima do limite de 1000 ppm preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Cuerdo afirma que a abertura indiscriminada de janelas e portas pode gerar correntes não controladas, que podem se dirigir a espaços pouco ventilados, outras salas de aula, ou banheiros, aumentando a possibilidade de contágio nesses locais. Numa ventilação mecânica bem planejada, seja ela integrada ou não à climatização, o fluxo de ar viciado é dirigido de forma segura para o exterior. Se for de fato bem planejada, deve atender às exigências normativas sem depender de fatores externos ou que não se possa controlar.

A mensuração do CO₂ para estimar a ventilação é uma recomendação da OMS desde 2015. Valores acima de 1.000 ppm indicam má ventilação, e a diferença das concentrações entre interior e exterior deveria ser de 500 ppm, segundo o RITE. A ventilação controlada também filtra adequadamente e dilui o CO₂. Os purificadores ajudam a limpar o ar. A manutenção e a limpeza desses sistemas são indispensáveis.

O uso de módulos autônomos com filtros HEPA, que retêm 99,95% dos aerossóis e permitem alta renovação de ar e uso continuado é recomendado para a ventilação natural dos prédios escolares. Devem ser programados períodos de ventilação coordenados. Pode ser feita ventilação cruzada, por exemplo, com abertura alternada de salas de aula e corredores, levando em conta os espaços não ventilados. Os banheiros deveriam, idealmente, ter extração própria, de forma continuada.

As medidas relativas à ventilação dos prédios escolares devem ser entendidas como complementares às medidas sanitárias usuais, que envolvem o uso de máscaras, lavagem das mãos, limpeza frequente de superfícies, e distanciamento social. Cuerdo conclui que, mais do que nunca, a volta às aulas neste ano exige medidas que tornem ou mantenham os locais de ensino confortáveis e saudáveis.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O Centro de Controle de Prevenção e Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em guia atualizado em 26 de fevereiro de 2021 [2], dá orientações na mesma linha do artigo, um pouco mais detalhadas. Esse guia orienta também manter abertas as janelas dos veículos de transporte escolar.

REFERÊNCIAS

[1] Cuerdo Vilches MT. COVID-19: La ventilación en centros educativos, una asignatura pendiente. *The Conversation*. 2020 set. 7. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-19-la-ventilacion-en-centros-educativos-una-asignatura-pendiente-145417>.

[2] Centers for Disease Control and Prevention. Ventilation in Schools and Childcare Programs: How to use CDC building recommendations in your setting. CDC 24/7. 2021 fev. 26. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/schools-childcare/ventilation.html>

63. COMO SE PODE AFIRMAR QUE O NOVO CORONAVÍRUS NÃO FOI FABRICADO EM UM LABORATÓRIO

Enviado em 21/09/2020

Um dos muitos rumores que surgiram desde o início da pandemia de COVID-19 foi o de que o novo coronavírus (SARS-CoV-2) seria um vírus fabricado em laboratório. Este rumor continua a circular muito embora a imensa maioria dos cientistas esteja de acordo de que ele evoluiu na natureza e passou para o homem vindo de uma espécie de morcego, com o possível envolvimento de um hospedeiro intermediário, que pode ser o pangolim. Polly Hayes, docente em Parasitologia e Microbiologia Médicas da Universidade de Westminster, no Reino Unido, explica, em artigo publicado no sítio eletrônico *The Conversation*, os porquês de esses cientistas pensarem assim [1]. Segundo a autora, a origem zoonótica do SARS-CoV-2 se explica pela história da evolução desse coronavírus, documentada por material genético e pelo conhecimento da ecologia desses morcegos.

Hayes nos ensina que cerca de 60% das doenças infecciosas e de 75% das doenças emergentes e reemergentes em humanos têm origem animal. Várias doenças importantes, como a raiva, Ebola, e as causadas pelos vírus Nipah, Hendra, e Marburg, e mesmo algumas cepas de influenza A tiveram origem em morcegos. O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus a causar doença em humanos, e todos eles se originaram de morcegos, camundongos ou animais domésticos.

Quando um vírus é criado geneticamente em laboratório ficam marcas da manipulação nos dados do genoma, que devem incluir evidências da sequência viral que serve de arcabouço para o novo vírus, e de elementos genéticos introduzidos ou deletados. De acordo com Hayes, tais evidências não existem, e é extremamente improvável que se pudesse construir geneticamente um novo vírus sem deixar o que ela chama de uma assinatura genética, como fragmentos específicos identificáveis de DNA.

Hayes explica que o genoma do novo coronavírus é semelhante ao de outros coronavírus de morcegos e de pangolins, e todos têm em comum uma arquitetura genômica geral. Diferenças entre esses genomas são padrões naturais característicos da evolução dos coronavírus, e sugerem que o SARS-CoV-2 evoluiu de um coronavírus selvagem. Uma característica que diferencia esse vírus de outros da mesma família é uma proteína da espícula (proteína S, do inglês *spike*) que se liga a uma proteína da parte externa de células humanas chamada ECA2 (ou ACE2, em inglês). Essa ligação permite a entrada do SARS-CoV-2 em diversas células humanas, que é uma característica compartilhada com outros coronavírus, e é considerada uma evidência de que foi uma evolução natural e não criada artificialmente em laboratório.

A relação entre coronavírus e morcegos é comparada pela autora a uma corrida de longa distância na qual os vírus evoluem para driblar o sistema imune dos morcegos, enquanto esses quirópteros também evoluem para resistir às infecções pelos coronavírus. Assim, um vírus evoluiu com o surgimento de múltiplas variantes, a maioria das quais não sobrepujam o sistema imune dos morcegos, mas as que sobrevivem passam para outros morcegos. Há evidências de que o SARS-CoV-2 seja relacionado com um outro vírus de morcegos, denominado RaTG13. Os genomas desses dois vírus têm 96% de similaridade entre eles, o que soa como muito, mas que em termos evolucionários os torna bastante diferentes, e é indicativo de que ambos tenham um ancestral comum e não de que o RaTG13 seja um ancestral do SARS-CoV-2.

Acredita-se que o SARS-CoV-2 evoluiu de uma variante que não sobreviveu, ou que ainda circule de forma limitada em morcegos. Sua evolução para a capacidade de invadir células humanas

o fez se adaptar com facilidade ao homem quando nele chegou acidentalmente, seja através de um hospedeiro animal intermediário, seja diretamente do morcego.

Novos coronavírus surgem quando há uma recombinação de genomas de distintos coronavírus na natureza. De acordo com Hayes, há evidências de que o SARS-CoV-2 evoluiu, desde o início da pandemia, em duas cepas distintas, que adquiriram adaptações para invadir células humanas de forma mais eficiente. Isso talvez tenha ocorrido por um mecanismo chamado de *sweep* seletivo, através do qual o vírus se beneficia de mutações benéficas que facilitam a infecção de mais hospedeiros. É um processo que pode reduzir a variação genética entre genomas individuais do vírus já que as mutações benéficas prevalecem.

Segundo Hayes, a falta de diversidade nos muitos genomas de SARS-CoV-2 que têm sido sequenciados pode ser explicada pelo mesmo mecanismo. Os indícios são de que o ancestral do SARS-CoV-2 poderia estar circulando entre populações de morcegos por bastante tempo até que surgiram as mutações que permitiram seu escape (*spill over*) dos morcegos para outros animais, inclusive humanos.

A determinação de que grupo de morcegos se originou o SARS-CoV-2 não é uma tarefa fácil. Cerca de 20 por cento das espécies de mamíferos na Terra são morcegos, alguns só encontrados em localizações muito restritas, enquanto outros migram se deslocando por longas distâncias. Há evidência de que os primeiros casos de COVID-19 teriam acontecido fora de Wuhan, na China, sem ter ligação com o mercado da cidade de onde pensou-se inicialmente que a pandemia teria se iniciado. É possível que o mercado tenha apenas facilitado a propagação do coronavírus trazido para lá por uma pessoa acidentalmente infectada em outro local. Essa hipótese inclui a de essa pessoa ter sido um cientista envolvido em pesquisa com coronavírus de morcegos, que teria trazido o vírus de seu local de origem. Neste caso a transmissão seria considerada como infecção natural e, não um vazamento de laboratório.

Hayes conclui que a história natural e a origem de zoonoses como a COVID-19 só poderão ser compreendidas com a realização de estudos científicos robustos. O crescente contato humano com espécies animais selvagens tem aumentado o risco da emergência de novas zoonoses em humanos, que podem causar doenças graves e mortais, e ter transmissão inter-humana. O SARS-CoV-2 não foi o primeiro vírus adquirido de animais com essas características, e não será o último.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) provavelmente chegou ao homem por um animal, ainda não determinado, sugere o relatório de um grupo de especialistas internacionais reunidos pela Organização Mundial da Saúde para investigar a origem desse vírus [2]. Os especialistas consideram muito improvável, embora não totalmente descartada, a hipótese de o vírus ter escapado (involuntariamente ou intencionalmente) de um laboratório da cidade chinesa de Wuhan.

REFERÊNCIAS

[1] Hayes P. Here's how scientists know the coronavirus came from bats and wasn't made in a lab. The Conversation. 2020 jul. 13. Disponível em: <https://theconversation.com/heres-how-scientists-know-the-coronavirus-came-from-bats-and-wasnt-made-in-a-lab-141850>.

[2] Maxmen A. WHO report into COVID pandemic origins zeroes in on animal markets, not labs. Nature. 2021 mar. 30. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00865-8>.

64. QUAL A IMPORTÂNCIA PRÁTICA DAS MUTAÇÕES DO NOVO CORONAVÍRUS?

Enviado em 24/09/2020

Ouve-se pessoas expressarem preocupação com mutações já sofridas, ou futuras, do novo coronavírus (SARS-CoV-2), e suas possíveis consequências quanto à sua virulência – o medo sempre é de que ela aumente –, sua capacidade de reinfectar pessoas que já haviam adquirido a COVID-19 e se achavam imunes, e também sobre a possibilidade de ele driblar a imunidade que poderá ser conferida por uma futura vacina. Há fundamentos nesses temores? É o que tenta responder Anne Goffard, da Universidade de Lille, em artigo publicado na edição francesa do sítio eletrônico *The Conversation* [1].

Goffard inicia seu artigo discutindo brevemente a origem do SARS-CoV-2, que aceita-se ter sido a partir de outros animais, tendo em vista o achado de coronavírus muito próximos a ele em morcegos e pangolins, que são mamíferos que têm o corpo coberto de escamas e que são encontrados na Ásia e na África. Segundo a autora, a passagem de um vírus de uma espécie para outra não é algo simples, e exige modificações do mesmo que lhe permitem, por exemplo, entrar nas células do novo hospedeiro para poder se multiplicar. Isso pode acontecer através de modificações de seu genoma, que são as mutações. São as mutações que permitem ao vírus não só mudar para um novo hospedeiro, mas também de se adaptar a ele. É o que se acredita haver ocorrido com o SARS-CoV-2, a partir de morcegos e, talvez via pangolim, chegando no homem.

Uma vez dentro das células os vírus se aproveitam do maquinário nelas existentes, que normalmente se destina a fabricar compostos celulares, para criar múltiplas réplicas de si mesmos. Nem sempre essas cópias são perfeitas, pois seu material genético pode apresentar algumas diferenças em relação ao do vírus original. São essas as mutações, que podem ser mais ou menos importantes, e podem ter consequências diversas, que vão de não acarretar nenhuma mudança a alterar a capacidade de infecção (infectividade) do vírus, ou sua virulência.

As mutações servem, pois, para a adaptação dos vírus quando eles passam a infectar uma nova espécie. Goffard cita o exemplo de um outro coronavírus, o OC43, como exemplo desse mecanismo de adaptação, pois esse vírus passou dos bovinos para os humanos no final do século XIX, neles se adaptou, e continuar a circular desde então, sendo causa de resfriados em adultos e crianças. O surgimento do SARS-CoV-2 está permitindo, pela primeira vez, a oportunidade de se observar em tempo real essa adaptação. Não há, porém, tempo de acompanhamento suficiente para que qualquer conclusão seja tirada por agora.

De acordo com Goffard, há uma grande diferença entre vírus RNA e vírus DNA no que diz respeito à sua capacidade de mutação. Isso ocorre em função das replicases, que são as enzimas que têm como função replicar o material genético dos vírus, e cuja precisão de copiar difere entre esses dois grupos de vírus. As DNA polimerases, que são as replicases dos vírus DNA, fazem muito poucos erros quando recopiam o genoma, de forma que sua sequência genética se mantém muito estável, e esses vírus mudam muito pouco ao longo das gerações. Já as replicases de vírus RNA fazem muitos erros quando fabricam as cópias, o que leva à grande variabilidade observada, particularmente, no vírus da imunodeficiência humana (HIV) e nos vírus da gripe (influenza). Os coronavírus são uma exceção entre os vírus RNA, já que seus genomas são, comparativamente aos outros vírus do grupo, relativamente estáveis. Isso se deve à existência de uma proteína acessória, que corrige erros – embora não todos – cometidos pela replicase na cópia.

Hoje é possível se detectar os vírus mutantes através da base de dados GISAID (<https://www.gisaid.org/>), que tem um repertório das sequências de genomas de isolados de SARS-CoV-2 obtidos de amostras clínicas de todo o planeta e os disponibiliza, gratuitamente, para a comunidade científica. No início de março deste ano foi detectada uma mutação na sequência genética utilizada pelo SARS-CoV-2 para produzir a glicoproteína S (de *spike*, espícula), que é a chave que permite a entrada do vírus nas células que ele infecta. Essa mutação, que foi denominada D614G, aumenta a infectividade do SARS-CoV-2 em humanos, o que confere uma vantagem a esses mutantes. Não surpreendentemente, o vírus mutante tornou-se majoritário entre os isolados circulantes, mas não há até o momento nenhuma evidência de que a gravidade da infecção causada por ele seja diferente do observado com o vírus que não apresenta essa mutação. Outras mutações foram detectadas mais recentemente, inclusive uma deleção chamada $\Delta 382$, que está implicada em interações com o sistema imunitário humano, e que modularia a resposta antiviral das pessoas infectadas. Também nesse caso não se observou até agora impacto dessa mutação. Há mais de cem mutações documentadas no genoma do SARS-CoV-2, observadas com muito menor frequência que as citadas acima, e cujas consequências ainda são desconhecidas.

Pelo que se pode observar as evidências são de que o SARS-CoV-2 continua evoluindo, e Goffard defende que deva existir uma vigilância contínua das mutações, que pode permitir não apenas que se esclareça como o vírus deixa as pessoas doentes, mas também como os humanos respondem à infecção. O conhecimento sobre a variabilidade do vírus também é essencial para a área de pesquisa em vacinas, particularmente no que diz respeito a modificações sofridas pela glicoproteína S, alvo principal das vacinas candidatas.

Para que essa vigilância seja feita é necessário que consiga sequenciar o genoma do SARS-CoV-2 e que se disponha de equipes com competência em virologia e bioinformática para a interpretação dos dados. Trata-se de uma vigilância cara, pelos equipamentos exigidos, e pode levar tempo para que possa obter resultados sólidos e conclusivos, de modo que sua implantação exige uma escolha de política de saúde pública, que a autora desejaria que fosse tomada na França.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em setembro de 2020, quando o artigo de Goffard foi publicado, havia uma certa tranquilidade de que as mutações do SARS-CoV-2, temidas no início da pandemia, talvez não representassem um problema muito sério. Pouco mais de seis meses depois, o surgimento de novas variantes desse vírus – B.1.1.7 (ou VOC-202012/01), britânica, 501Y.V2 (ou B.1.351), sul-africana, e P.1 (ou B.1.1.28.1), brasileira – que se tornaram rapidamente dominantes em seus países de origem e se espalharam pelo mundo, mudou radicalmente esse cenário. Isso por sua maior transmissibilidade, possível maior virulência, e pela capacidade de infectar algumas pessoas já supostamente imunes ao SARS-CoV-2 por infecção/doença prévia ou vacinação.

REFERÊNCIA REFERÊNCIA

[1] Goffard A. Que sait-on des mutations du SARS-CoV-2 et de leurs effets? *The Conversation*. 2020 set. 13. Disponível em <https://theconversation.com/que-sait-on-des-mutations-du-sars-cov-2-et-de-leurs-effets-144963>.

65. ACIDENTES DOMÉSTICOS EM CRIANÇAS NA ITÁLIA DURANTE O CONFINAMENTO PELA COVID-19

Enviado em 28/09/2020

Em resposta à pandemia de COVID-19 muitos países adotaram o confinamento (*lockdown*) para diminuir a transmissão do novo coronavírus e diminuir o grande número de internações e de óbitos que passaram a ser observados e sobrecarregaram os serviços de saúde. O confinamento em si não é uma medida inócua, e está associado a problemas de saúde. Silvia Bressan e outros investigadores da Universidade de Pádua, na Itália, avaliaram o risco de acidentes domésticos em crianças naquela cidade italiana durante o período de confinamento, que ocorreu de 8 de março a 20 de abril de 2020, e o compararam com o do ano anterior no mesmo período.

Bressan *et al* examinaram o banco de dados eletrônicos do Departamento de Emergência Pediátrica procurando casos de traumatismos, envenenamentos, queimaduras e corpos estranhos (nos tratos respiratório ou gastrointestinal, ou nos ouvidos, nariz ou garganta), assim como quaisquer casos marcados na triagem como acidente doméstico. Todos esses prontuários foram revistos para se determinar se de fato podiam ser classificados como ocorridos em casa. Foram excluídos casos de lesões autoinfligidas, envenenamentos intencionais, e os ocorridos em crianças de menos de 1 ano de idade, por se considerar que elas permanecem em casa na maior parte do tempo independentemente de haver ou não confinamento.

As taxas de incidência dos dois desfechos primários do estudo – atendimentos médicos e hospitalizações por acidentes domésticos – foram calculadas dividindo-se os números acumulados de cada um pelo número de dias de cada período de observação em 2020 e 2019. O risco relativo para cada desfecho foi estimado pela razão entre as taxas de incidência (*incidence rate ratio*, IRR) para cada período entre 8 de março e 20 de abril de 2020 e de 2019, determinada por um modelo de regressão de Poisson para sobredispersão, e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a análise de hospitalizações por tipos de acidentes domésticos foi utilizado o método de redução de vieses de Firth, para evitar estimativas de infinito (∞) provocadas pelo pequeno número de casos observados.

Durante o período de confinamento foram feitos 178 atendimentos por acidentes domésticos em crianças >1 ano de idade, 20 das quais foram internadas, enquanto entre 8 de março e 20 de abril de 2019 foram 148 atendimentos e 4 internações. As IRR para atendimentos e internações foram, respectivamente, de 1,2 (IC 95% de 1,0 a 1,5) e de 5,0 (IC 95% de 1,7 a 14,6). Estratificando-se as hospitalizações por tipo de acidente doméstico, as IRR foram de: 4,6 (IC 95% de 1,2 a 18,1) para traumatismos; 9,0 (IC 95% de 0,5 a 167,2) para envenenamentos; 1,7 (IC 95% de 0,2 a 12,6) para queimaduras; e 2,3 (IC 95% de 0,3 a 15,8) para corpos estranhos.

Das 11 hospitalizações relacionadas a traumatismos durante o período de confinamento, sete foram de fraturas de membros, três de traumatismos cranianos (um caso de hematoma epidural e subdural, um de fratura de face, cirúrgica, e outro de concussão e fratura de crânio), e um de traumatismo torácico com contusão pulmonar. Três crianças apresentaram lesões graves, duas delas por colisão com portões de metal, e outra por queda de uma altura de três metros. Foram atendidos quatro casos de envenenamento, dois deles por ingestão de produtos de limpeza cáusticos, um por inalação de uma mistura de produtos de limpeza – este necessitou ventilação não-invasiva e suporte inotrópico por choque distributivo –, e outro por ingestão do conteúdo de um frasco de paracetamol.

Durante o período de confinamento, na mesma unidade de emergência pediátrica foram atendidas apenas oito crianças com COVID-19, das quais seis foram hospitalizadas, apenas uma necessitou suplementação de oxigênio, e nenhuma precisou de tratamento intensivo.

Segundo Bressan *et al* houve um aumento significativo de acidentes domésticos em crianças durante o período de confinamento, em comparação com o observado no mesmo período do ano de 2019. Os autores reconhecem a limitação do estudo estar restrito a um único centro médico e de que pequenas variações no número absoluto de desfechos poderem ter afetado o tamanho do efeito dos achados. Ainda assim eles consideram útil alertar que os acidentes domésticos foram um problema de saúde maior do que a COVID-19 na faixa pediátrica durante o confinamento em Pádua. Medidas de segurança no lar e de prevenção de acidentes domésticos devem ser reforçadas tanto quanto medidas de prevenção de infecção durante a pandemia de COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em Montreal, no Canadá, no período de confinamento (*lockdown*) de dois meses em 2020 houve uma diminuição em 62% dos atendimentos por acidentes em crianças de 0-17 anos no pronto-socorro de um hospital pediátrico, que é o centro de trauma pediátrico da província de Quebec, em comparação com a média do mesmo período do ano dos cinco anos precedentes [2]. Efeito semelhante havia sido observado no Canadá por ocasião da epidemia de SARS, outra doença grave causada por um coronavírus, em 2003.

REFERÊNCIAS

[1] Bressan S, Gallo E, Tirelli F, Gregori D, Da Dalt L, *et al*. Lockdown: more domestic accidents than COVID-19 in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2020 jun. 2;106(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487724/>. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319547>.

[2] Keays G, Friedman D, Gagnon I. Injuries in the time of COVID-19. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2020 set. 11;9(40). p. 11-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924925/>. DOI: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.40.11/12.02>

66. A VACINA BCG TALVEZ PROTEJA CONTRA A COVID-19. COMO ISSO É POSSÍVEL?

Enviado em 29/09/2020

A Agência Fiocruz divulgou recentemente que um estudo clínico será realizado no Brasil a partir de outubro para avaliar se a BCG, vacina contra a tuberculose, protege também contra a COVID-19 [1]. O novo coronavírus (SARS-CoV-2), que causa a COVID-19, é um vírus, enquanto o *Mycobacterium tuberculosis*, que causa a tuberculose, é uma bactéria. Como é possível uma vacina contra uma micobactéria, que é um tipo de bactéria, proteger contra a infecção por um vírus? Kylie Quinn, em colaboração com outras três investigadoras respondem a essa pergunta em artigo publicado na edição australiana do *The Conversation* [2].

O artigo foi publicado no início de maio, pouco após o anúncio de que a Fundação Bill e Melinda Gates iria doar 10 milhões de dólares australianos para ajudar a financiar um ensaio clínico para testar se a BCG teria um efeito protetor contra a COVID-19. A BCG é uma vacina que foi desenvolvida há quase um século para a prevenção da tuberculose, sendo usada em grande parte do mundo onde essa doença permanece um problema de saúde pública importante. Esta vacina usa uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, que é a bactéria que causa a tuberculose bovina. Protege cerca de 86 por cento das crianças vacinadas contra formas graves de tuberculose, mas só 50 por cento dos adultos.

Embora a BCG não possa ser considerada como uma das vacinas mais efetivas que existe, há tempos se notou que crianças vacinadas com ela morrem menos que as não vacinadas, independentemente do seu efeito protetor contra a tuberculose, e têm um número menor de infecções respiratórias. Isso parece ocorrer porque a BCG induziria uma resposta conhecida como “imunidade treinada” (*trained immunity*), que é distinta da imunidade ou memória imunológica com a qual estamos mais acostumados, por envolver outras células imunes.

Como explicam Quinn *et al*, no nosso sistema imune existem as células inatas, que respondem rapidamente aos microrganismos que causam doenças, e as células adaptativas, cuja resposta inicial é bem mais lenta. As células adaptativas incluem as células B, que produzem anticorpos, e as células T, que podem matar células infectadas. Estas células têm memória, ou seja, podem reconhecer microrganismos após anos ou mesmo décadas após tê-los encontrado pela primeira vez. As células imunes adaptativas respondem muito mais rápido quando expostas a partir da segunda vez a esses microrganismos, evitando assim que eles causem doença. É o que explica o fato de quem já teve sarampo ou catapora não ter essas doenças uma segunda vez na vida. A maioria das vacinas também nos protege por esse mecanismo.

Pensou-se durante muito tempo que as células inatas não tinham a capacidade de se recordar de encontros anteriores com microrganismos. Recentemente, porém, descobriu-se que certas células inatas, como monócitos, podem ser “treinadas” durante o encontro com um microrganismo, o que faz que elas possam ser ativadas mais rapidamente num encontro subsequente com o mesmo ou qualquer outro microrganismo.

A BCG, assim como outras vacinas de microrganismos vivos atenuados, pode desencadear a imunidade treinada e, em consequência, proporcionar o controle precoce de outras infecções. Pode ser, então, que ela possa prevenir as infecções pelo SARS-CoV-2, ou reduzir a ocorrência da COVID-19 em quem se infectar por ele. Além de, quem sabe, prevenir outras infecções, além da tuberculose.

Segundo Quinn *et al*, embora ainda não se saiba se a BCG protegerá contra a COVID-19, sabe-se que ela é um potente imunostimulante, sendo usada para o tratamento do câncer de bexiga e do melanoma por estimular células imunes a atacar esses tumores. Além dessa utilização, e do já citado benefício de reduzir a incidência de infecções respiratórias em crianças, as autoras citam um estudo em andamento em Melbourne que objetiva avaliar se a BCG reduz sintomas de asma em crianças.

Do ponto de vista da segurança, algumas crianças vacinadas com BCG podem apresentar inchaço importante no local da vacinação e linfonodos satélites. Em imunodeficientes, a vacinação pode se complicar por infecção disseminada pela micobactéria atenuada da vacina e, portanto, neles ela é contraindicada.

De acordo com Quinn *et al* há ensaios clínicos em preparação para serem conduzidos na Austrália e nos Países Baixos para avaliar a eficácia da BCG na prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde. Caso eles demonstrem eficácia haverá um grande desafio para a aplicação prática desse achado, porque a suprimimento de BCG no mundo hoje em dia está muito limitado. Também existe a questão de que há várias cepas de BCG, e se uma delas se mostrar efetiva não se poderá afirmar que o mesmo necessariamente ocorrerá com as outras. A proteção, se houver, não se espera que seja duradoura, já que a imunidade humana induzida pela BCG em humanos contra outros microrganismos começa a diminuir após de 3 a 12 meses após a vacinação. Também a efetividade deverá ser menor do que a observada com vacinas tradicionais. Ou seja, a BCG não deverá ter um desempenho comparável ao de uma vacina tradicional que induza memória imunológica.

Mesmo com todas essas limitações as autoras consideram que a BCG, caso se prove efetiva, poderá ser uma opção útil para a profilaxia da COVID-19 em profissionais de saúde até que vacinas contra a COVID-19 se tornem disponíveis no mercado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo o *site* [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [3] cujo patrocinador é o Murdoch Children's Research Institute, da Austrália, ainda está recrutando participantes. Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado por placebo que objetiva incluir 10 078 profissionais de saúde. Os dois desfechos principais desse ensaio clínico são incidência de COVID-19 e incidência de forma grave de COVID-19 por um período de seis meses após a randomização. O estudo anunciado pela Fiocruz é denominado Brace Trial Brasil (BTB), e está sendo conduzido em Campo Grande (MS).

REFERÊNCIAS

- [1] Castro R. Fiocruz vai testar vacina BCG na prevenção à Covid-19 no Brasil. Agência Fiocruz de notícias. 2020 set. 10. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-vai-testar-vacina-bcg-na-prevencao-covid-19-no-brasil>.
- [2] Quinn K, Kirman J, Flanagan KL, Plebanski M. Could BCG, a 100-year-old vaccine for tuberculosis, protect against coronavirus? *The Conversation*. 2020 maio 8. Disponível em: <https://theconversation.com/could-bcg-a-100-year-old-vaccine-for-tuberculosis-protect-against-coronavirus-138006>.
- [3] [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). 2020 mar. 31. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>

67. ESTÁ-SE MORRENDO DE COVID-19 NESTE ANO O QUE SE MORRIA NOS OUTROS ANOS DE GRIPE. É VERDADE?

Enviado em 28/09/2020

Nos politicamente polarizados tempos atuais, ouve-se com frequência a afirmação de que o impacto da COVID-19 na saúde pública não é muito diferente do já observado anualmente pela gripe (influenza). O médico norte-americano Jeremy Faust, especializado em Emergências Médicas, questiona, em artigo publicado na revista *Scientific American*, a veracidade dessa afirmativa [1].

Faust diz ter se dado conta desse assunto quando, no final de fevereiro, o presidente americano Donald Trump declarou estar chocado em descobrir que a influenza matava entre 25.000 e 69.000 pessoas por ano nos Estados Unidos. Na opinião de Faust, o presidente usava esses dados para tentar minimizar o impacto que o novo coronavírus causaria, que não seria pior do que a gripe, já que esta causava um grande número de mortes todos os anos e nem se notava. No início de abril um modelo matemático que teve grande repercussão na época previu que o número de mortos por COVID-19 nos Estados Unidos até o verão (no hemisfério norte, em junho) seria de cerca de 60.400, e mais uma vez houve quem defendesse a imediata reabertura econômica do país, já que a cifra não seria pior do que a observada em um ano em que a gripe sazonal fosse mais forte. Ocorre que, no dizer de Faust, tal medida não estaria justificada porque estava baseada numa forma equivocada de se comparar as mortes por COVID-19 com as mortes por influenza.

O que chamou a atenção de Faust quando da declaração de Trump, em fevereiro, foi que, se os números citados pelo presidente, cuja fonte eram os Centros de Controle e Prevenção de Doença (CDC) dos Estados Unidos, estivessem corretos, ele, Faust, deveria ter se deparado com vários óbitos por influenza ao longo de sua carreira de médico na área de Emergências Médicas. Na ocasião ele já trabalhava na área há sete anos e meio, e se recordava de ter visto apenas um caso. Os números do CDC para óbitos anuais por influenza eram semelhantes aos de mortes por arma de fogo e por acidentes de trânsito, que ele via todo o tempo no hospital. Faust consultou vários colegas que trabalhavam em departamentos de emergência e em unidades de terapia intensiva por todo o país, e de acordo com ele todos tinham experiências semelhantes à sua de terem testemunhado poucas mortes por gripe durante sua vida profissional. Segundo ele, todos compartilharam a mesma surpresa de se darem conta de estar diante de uma estatística que não estava de acordo com a experiência pessoal de cada um.

Mas então, o que estava acontecendo? Os números do CDC estavam errados?

A explicação, segundo Faust, é que as cifras de 25.000 a 69.000 não representam os números absolutos de mortes por gripe observadas por ano, mas são sim estimativas calculadas pela multiplicação do número de mortes notificadas por vários coeficientes que levam em consideração pressupostos de subnotificação de casos, hospitalizações e mortes. De acordo com Faust, os números de óbitos por influenza de fato notificados ao CDC nos últimos seis anos variaram entre 3.448 e 15.620, muito inferior ao das estimativas. Mas então as estimativas estão incorretas? Faust admite que nem todos os casos de influenza são notificados, porque nem todos os casos suspeitos são testados, mas para ele não há evidências que deem suporte às estimativas serem, em média, seis vezes mais altas do que o número de casos de fato notificados.

Para Faust é muito importante que o CDC passe a relatar os casos notificados de óbitos por gripe. Embora se entenda que eles serão uma subestimativa do realmente acontece, e que as

estimativas superestimadas tenham sido úteis para encorajar que as pessoas se vacinem e pratiquem boa higiene, no momento atual o autor considera que divulgar as estimativas e não os números absolutos de óbitos por gripe acaba confundindo a população. Isso porque comparar número absoluto de mortes de COVID-19 e número estimado de casos de gripe é como comparar alhos com bugalhos. A consequência pode ser que pessoas subestimem a gravidade da COVID-19 com base na crença de que esta doença por coronavírus seria de gravidade comparável à da gripe, e deixem de adotar as recomendações de distanciamento, uso de máscaras, e lavagem de mãos/uso de álcool em gel.

Como deve ser feita então a comparação do impacto na mortalidade entre gripe e COVID-19? Faust é categórico de que a comparação deve ser feita entre óbitos notificados de ambas as causas. Ele dá o exemplo dos números de óbitos por ambas as causas notificadas ao CDC na segunda semana de abril, quando morreram entre 9,5 e 44 vezes mais pessoas de COVID-19 do que de gripe nos Estados Unidos. Ou seja, COVID-19 é muito mais grave do que gripe. Esses números, sim, de acordo com Faust, estão de acordo com o que se via nas ruas de Nova York, por exemplo, na época em que o artigo foi redigido: hospitais superlotados e um número de mortos tão grande que parte dos cadáveres teve que ser conservada em caminhões frigoríficos. Coisa que nunca tinha acontecido por lá antes.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Uma comparação direta sobre desfechos de hospitalizações por COVID-19 e por influenza em adultos foi feita no Canadá, em sete hospitais da província de Ontário, no período de 1 de Novembro de 2019 a 30 de junho de 2020 [2]. Observou-se que os pacientes com COVID-19 tiveram risco de morte e de admissão em unidade de terapia intensiva respectivamente 3,5 vezes e 1,5 vez maiores do que os pacientes com influenza, e sua hospitalização foi 1,5 vez mais longa.

REFERÊNCIAS

- [1] Faust JS. Comparing COVID-19 deaths to flu deaths is like comparing apples to oranges. *Scientific American*. 2020 abr. 28. Disponível em: <https://blogs.scientificamerican.com/observations/comparing-covid-19-deaths-to-flu-deaths-is-like-comparing-apples-to-oranges/>.
- [2] Verma AA, Hora T, Jung HY, Fralick M, Malecki SL, Lapointe-Shaw L, *et al*. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *Canadian Medical Association Journal*. 2021 mar. 22;193(12). Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/193/12/E410>. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202795>.

68. O RISCO DE TRANSMISSÃO DO NOVO CORONAVÍRUS POR FÔMITES NA VIDA REAL É BAIXO

Enviado em 02/10/2020

Muitas pessoas têm medo de adquirir COVID-19 por tocar superfícies, embalagens, objetos nos quais possa estar presente o novo coronavírus (SARS-CoV-2). A importância dessa forma de transmissão por fômites, como é tecnicamente denominada, é discutida por Emanuel Goldman, professor de Microbiologia, Bioquímica e Genética Molecular da Escola Médica de Nova Jersey, Universidade Rutgers, nos Estados Unidos, em um comentário publicado na revista *The Lancet Infectious Diseases* [1].

Na opinião de Goldman, a transmissão do SARS-CoV-2 por superfícies inanimadas e objetos tem sido proposta com base em estudos com este ou outros coronavírus, que estão muito distantes do que ocorre na vida real. Seu principal argumento é de que esses estudos, todos experimentais, utilizam uma quantidade de vírus muito acima do que seria plausível ocorrer na prática, o que parece ter sido determinante para o tempo máximo observado para sua recuperação. Goldman cita dois estudos em que amostras de 10^7 e 10^6 partículas virais infecciosas de SARS-CoV (vírus transmissor da SARS) foram colocadas em superfícies e recuperadas, respectivamente, até 6 e 4 dias depois. Em um terceiro estudo, tanto o SARS-CoV como o SARS-CoV-2 sobreviveram em superfícies por até 2 dias após um inóculo de 10^4 partículas virais infecciosas, e em aerossóis gerados em laboratório por até 3 dias após um inóculo de 10^5 a 10^7 partículas virais infecciosas por ml.

Segundo Goldman, nenhum desses valores tem a ver com quantidades de coronavírus que de fato possam estar presentes em fômites a partir de portadores do vírus. Embora o autor não tenha encontrado dados sobre a quantidade de coronavírus em gotículas de aerossol eliminadas por pacientes, existem dados na literatura sobre a quantidade de RNA de vírus da influenza em aerossóis, que foi equivalente a 10-100 partículas virais por gotícula. Um número ainda menor de partículas infecciosas do vírus da influenza foi capaz de crescer em ensaios de placas. Já em um estudo realizado com dois coronavírus humanos, o 229E e o OC43, estes vírus sobreviveram por apenas de 3-6 horas e por 1 hora, respectivamente, após secarem em várias superfícies que incluíram alumínio, luvas cirúrgicas de látex estéreis, e esponjas estéreis. Finalmente, em um estudo em que os investigadores tentaram reproduzir condições reais em que superfícies pudessem ser contaminadas por um paciente, nenhum SARS-CoV pôde ser nelas detectado.

Goldman considera que os estudos que utilizaram 10^7 , 10^6 , e 10^4 partículas virais infectantes em pequenas áreas de superfícies usaram concentrações várias ordens de grandeza mais altas do que as quantidades de vírus que podem ser depositadas em superfícies a partir de gotículas eliminadas por pacientes infectantes. Para ele, a situação mais próxima do real foi a do estudo em que nenhum vírus viável foi encontrado nos fômites.

O autor está convicto de que a probabilidade de transmissão do SARS-CoV-2 a partir de superfícies inanimadas é mínimo, e de acordo com ele só ocorreria em situações como a de que uma pessoa infectante tossisse ou espirrasse sobre uma superfície, e que esta fosse tocada por outra pessoa dentro de um período de até 1-2 horas. Ele não vê mal em que se prefira errar por excesso do que por falta de cautela, e acha que é bastante razoável que em hospitais se use luvas e se desinfete periodicamente as superfícies. Porém, para Goldman, fômites que não estão em contato com um portador do coronavírus por várias horas já não representam um risco mensurável de transmissão fora de um ambiente hospitalar.

Em carta ao editor da mesma revista, e fazendo referência ao artigo de Goldman, um grupo de investigadores italianos ligados à Universidade de Pavia apresentaram achados de dois estudos sequenciais realizados por eles [2]. No primeiro deles procurou-se determinar se superfícies inanimadas numa enfermaria de doenças infecciosas de um grande hospital de referência situado no norte da Itália estavam contaminadas pelo SARS-CoV-2, e quanto. No segundo, se o risco de contaminação era maior em salas de emergência e unidades de cuidados semi-intensivos em comparação com enfermarias comuns. Os procedimentos de limpeza utilizados foram os usuais. De acordo com os autores, Mondelli *et al*, foram feitos *swabs* de vários objetos e superfícies, mas apenas no capacete de ventilação de um paciente o teste foi positivo para RNA do SARS-CoV-2. As culturas dos *swabs* positivos em células Vero E6 foram negativas, resultados que indicam não contaminação por vírus viável. Portanto, segundo os autores, é improvável que ocorra transmissão do SARS-CoV-2 por contaminação ambiental desde que procedimentos padrão de limpeza estejam funcionando. Esse achado corrobora o ponto de vista de Goldman de que a transmissão de SARS-CoV-2 por fômites deve ser bem menos frequente do que se pensa.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Matéria publicada na revista *Nature* dá um passo adiante [3]. Se o risco de transmissão do SARS-CoV-2 por fômites é mínimo, ela pergunta, por que continuar desinfetando compras de supermercado ou gastar fortunas desinfetando os vagões de passageiros nos metrô? A resposta é, em parte, pelo princípio da precaução, pois não se pode afirmar que o risco inexistir, por menor que ele seja. Talvez também pelo viés da ancoragem, pois a desinfecção de superfícies faz as pessoas se sentirem mais seguras.

REFERÊNCIAS

- [1] Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect Dis*. 2020 jul. 3;20:892-893. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30561-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30561-2).
- [2] Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis*. 2020 set. 29. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2).
- [3] Lewis D. COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning? *Nature*. 2021 jan. 29. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00251-4>.

69. SELEÇÃO DE UM ANTICORPO DE DOMÍNIO ÚNICO E SEU POTENCIAL PARA O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA COVID-19

Enviado em 07/10/2020

Um anticorpo de domínio único de alta afinidade, denominado V_H ab8, específico para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi selecionado por investigadores norte-americanos e canadenses, liderados por Dimiter Dimitrov, do Centro de Terapêutica por Anticorpos da Universidade de Pittsburgh. O V_H ab8 se ligou aos três protômeros que competem com o receptor ACE2, e quando ligado à fração Fc de um anticorpo – V_H -Fc ab8 – neutralizou o SARS-CoV-2 tanto *in vitro* como em animais de laboratório. A alta potência da neutralização observada pelo menos em parte pode ser atribuída ao pequeno tamanho e bivalência do V_H -Fc ab8. Esses foram os achados principais de um estudo desse grupo de investigadores publicado *online* na revista *Cell*, em setembro de 2020 [1]. Não é um estudo de fácil leitura para quem não é da área, mas a seleção desse anticorpo de domínio único, os estudos *in vitro* e em animais até agora realizados com ele, e seu potencial terapêutico foram explicados de maneira mais simples por Dimitrov, em artigo publicado no início de outubro no *site The Conversation*. [2].

Dimitrov começa seu artigo argumentando que embora a solução para o controle da pandemia de COVID-19 possa estar no desenvolvimento de uma ou mais vacinas, não se espera que as vacinas contra a COVID-19 tenham efetividade muito alta, e que por isso o desenvolvimento de drogas para o tratamento dessa doença permanece importante. O autor considera que anticorpos fabricados em laboratório são uma opção promissora, que atualmente vem sendo perseguida por diversos laboratórios para prevenção e tratamento da COVID-19.

O interesse de Dimitrov e seu grupo é de utilizar a menor parte do anticorpo, chamada domínio, para tratamento de doenças por vírus emergentes, entre os quais se inclui o SARS-CoV-2. Esse grupo de investigadores desenvolveu uma molécula semelhante a um anticorpo, com um único domínio, que se demonstrou efetiva tanto no bloqueio como no tratamento de infecção experimental pelo SARS-CoV-2 em animais, e que parece ser uma candidata promissora para prosseguir seu desenvolvimento clínico com estudos em humanos.

Dimitrov explica que os anticorpos funcionam pelo seu reconhecimento e ligação ao vírus causador da doença. No caso do novo coronavírus, a ligação se dá com a proteína S (de *spike*, espícula), que é bloqueada na sua interação tipo chave-fechadura com a proteína (receptor) ACE2 em células humanas. O bloqueio dessa proteína impede a entrada do vírus na célula e, portanto, sua replicação e o surgimento da doença.

Falando-se de drogas, sabe-se que moléculas pequenas penetram bem nos tecidos, e podem ser administradas por via oral, mas, devido ao seu tamanho elas não são altamente específicas e podem se ligar a várias proteínas humanas, daí advindo efeitos colaterais. No caso de grandes moléculas biológicas, inclusive os anticorpos, a penetração tecidual não é boa, e sua administração tem que ser por via intravenosa, mas no caso dos anticorpos eles são altamente específicos e não interferem com outras proteínas humanas, e por isso causam poucos efeitos colaterais.

O grande desafio enfrentado por Dimitrov e sua equipe foi de combinar a especificidade dos anticorpos nativos com a característica de boa penetração tissular que têm drogas de baixo peso molecular. A abordagem por eles adotada foi de escolher um domínio responsável pela ligação ao alvo e usar essa parte do anticorpo como uma droga para bloquear a proteína S do vírus e impedi-la de infectar células. Para isso foi necessário desenvolver uma metodologia que

lhes permitisse descobrir domínios estáveis de anticorpos humanos capazes de se ligar fortemente e de forma específica a outras moléculas, inclusive proteínas virais. Eles começaram identificando genes de anticorpos de um grande número de pessoas, e prosseguiram separando os responsáveis pelos domínios de anticorpos de interesse, os “domínios variáveis”. Segundo Dimitrov os investigadores acumularam uma coleção de mais de 100 bilhões (!) de domínios de anticorpos com especificidades diferentes, com o objetivo de encontrar um que se ligasse fortemente à proteína S do novo coronavírus. O passo seguinte foi a utilização de um processo conhecido como panagem (*panning*), cujo nome vem do uso do que os garimpeiros brasileiros chamam de bateia (*pan*), utensílio que é utilizado no garimpo para separar partículas de ouro da areia e do cascalho. Por esse processo eles conseguiram separar os domínios que se ligavam à proteína S dos que não se ligavam ou se ligavam fracamente a ela.

Dentre esses domínios selecionados os investigadores identificaram um, que eles denominaram ab8, que se ligava fortemente e de forma específica à proteína S. Isso foi feito por um processo que Dimitrov compara a uma pescaria, em que a “isca” foi uma pequena porção da proteína S do SARS-CoV-2 chamada de domínio de ligação ao receptor, que é chave para a ligação do vírus às células humanas e sua infecção. Seguiu-se a adição de um fragmento de anticorpo chamada de Fc ao domínio ab8, com a finalidade de aumentar a força de ligação do domínio e assegurar sua permanência prolongada no sangue. Muito embora isso tenha aumentado o tamanho da molécula, ela mesmo assim ficou bem menor do que um anticorpo normal. Quanto menor um anticorpo, maior a sua chance de penetrar nos tecidos e acessar áreas onde o coronavírus sabidamente causa danos importantes, como os pulmões.

O anticorpo de domínio único ab8 mostrou atividade neutralizante muito grande ao SARS-CoV-2 em cultura de células. Também foi observada dramática redução da quantidade de vírus em camundongos e hamsters infectados experimentalmente por SARS-CoV-2 e que depois receberam o anticorpo de domínio único ab8. Com o uso de sofisticados métodos de microscopia eletrônica pôde-se documentar por imagens como o ab8 neutraliza e bloqueia o vírus, que se dá por ligação no exato ponto onde a proteína S se liga à célula para permitir a entrada do novo coronavírus.

Dimitrov mostra-se otimista de que o anticorpo de domínio único ab8 demonstre eficácia para a prevenção da infecção de humanos expostos ao SARS-CoV-2 e/ou para reduzir a gravidade de doentes com COVID-19, e que assim sendo possa vir a ser um dia fabricado e usado em grande quantidade, e ter um impacto na morbidade e mortalidade por essa doença.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo informações divulgadas em meados de outubro de 2020 pela imprensa de Pittsburgh, onde o anticorpo de domínio único ab8 está sendo desenvolvido, o início de estudos clínicos em humanos com esse anticorpo estava previsto para dali a seis meses.

REFERÊNCIAS

[1] Li W, Schäfer A, Kulkarni SS, Liu X, Martinez DR, Chen C, *et al.* High potency of a bivalent human V_H domain in SARS-CoV-2 animal models. *Cell*. 2020 out. 15;183(2): p. 429-441. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286742031148X?via%3Dihub#!>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.007>.

[2] Dimitrov DS. One small part of a human antibody has the potential to work as a drug for both prevention and therapy of COVID-19. *The Conversation*. 2020 out. 2020. Disponível em: <https://theconversation.com/one-small-part-of-a-human-antibody-has-the-potential-to-work-as-a-drug-for-both-prevention-and-therapy-of-covid-19-146251>.

70. AS MEDIDAS ADOTADAS PARA A PREVENÇÃO DA COVID-19 TAMBÉM PROTEGEM CONTRA A GRIPE E O RESFRIADO. OU NÃO?

Enviado em 06/10/2020

Como é do conhecimento de todos, uso de máscaras, distanciamento social e lavagem das mãos com água e sabão / uso de álcool em gel são medidas preconizadas para prevenir a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2). São, também, medidas que devem, ou deveriam, prevenir outras doenças de transmissão respiratória, como a gripe e o resfriado. Quais as evidências de que isto esteja de fato ocorrendo?

Dois artigos recém publicados na revista *Scientific American* respondem a esta pergunta. Katie Peek escreve sobre a gripe no inverno do hemisfério sul, que terminou no mês passado (setembro) [1], enquanto Marla Broadfoot nos conta sobre o resfriado nos tempos de pandemia de COVID-19 [2].

O título da matéria de Peek é de que a estação da influenza – os termos influenza e gripe são sinônimos – não chegou, quer dizer, passou quase em branco no hemisfério sul em 2020. Para a autora, o uso de máscaras e o distanciamento social adotados em função da COVID-19 são as prováveis causas do baixíssimo número de casos e mortes pela gripe observados neste ano nessa parte do globo. A matéria apresenta um gráfico que cruza o número de testes positivos para influenza por semana (ordenada) pelo tempo (semanas epidemiológicas, abscissa) para Argentina, Chile, Paraguai e Uruguai englobados no que é chamado no artigo de América do Sul Temperada, pelo período de 2010 a 2020 (até final de agosto). Em 2020 o pico de casos, que foi o menor desses 11 anos, ocorreu na segunda quinzena de março, sendo que o primeiro confinamento nesses países começou em 16 de março, na Argentina. Nos demais anos os picos ocorreram entre o final de maio e o início de outubro. Gráfico semelhante é mostrado para a Oceania (Austrália, Fiji, Nova Caledônia, Nova Zelândia e Papua Nova Guiné), também com achados semelhantes: pico de casos para 2020 em início de março, sendo que o primeiro confinamento na região ocorreu em Fiji, a partir de 20 de março, e nos outros anos picos de casos entre final de junho e setembro; 2020 com o menor pico de casos desses onze anos. Os casos de gripe aumentam todos os anos no inverno nas latitudes temperadas.

Peek discute o questionamento que muitos fazem de que a queda do número de casos de influenza notificados em 2020 seria explicada por uma procura menor dos serviços médicos por pessoas com medo de neles adquirir a COVID-19. Ela descarta essa hipótese com base em dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que mostram que apenas 0,1 por cento das pessoas testadas para influenza no hemisfério sul neste ano tiveram o teste positivo, comparado com cifras entre 5 e 10 por cento observadas nos anos anteriores.

Se em 2020 nos demos bem no hemisfério sul quanto à gripe, o mesmo não vale quanto aos resfriados. Broadfoot, em sua matéria, cita exemplos de pessoas que adquiriram resfriados durante o período da pandemia, e se surpreenderam de as medidas de proteção por elas adotadas não terem sido suficientes para prevenir sua aquisição de uma virose respiratória ou de uma amigdalite estreptocócica. Mas há explicação para isso: há muitos outros microrganismos que são mais contagiosos que o SARS-CoV-2. E, para não nos infectarmos com eles, temos que nos esforçar bem mais do que atualmente fazemos para não adquirir o novo coronavírus.

Segundo Broadfoot, um fator que explica a dificuldade de se controlar a transmissão de resfriados é que há cerca de 200 patógenos que podem causar o conjunto de sinais e sintomas

que chamamos de resfriado. Há, entre eles, quatro coronavírus – não incluído o SARS-CoV-2 –, dois vírus parainfluenza – que não têm nada a ver com o vírus da gripe –, o vírus sincicial respiratório, e ...160 rinovírus! Além desse número impressionante, há um outro fato que deve estar relacionado à refratariedade dos rinovírus às medidas de prevenção que se têm mostrado, pelo menos em parte, efetivas para o controle da COVID-19, e que parecem ter tido um grande efeito no controle da gripe no hemisfério sul neste ano. Ao contrário dos coronavírus, que são vírus protegidos por um envelope lipídico que pode proteger esses patógenos de anticorpos, mas que os tornam sensíveis à água e sabão e ao álcool em gel, os rinovírus não possuem envelope e são, portanto, mais resistentes a sanitizantes e desinfetantes, e por isso podem permanecer por mais tempo nas mãos e superfícies.

Outro ponto, possivelmente mais importante do que a transmissão dos rinovírus por fômites (objetos e superfícies contaminados), é a transmissão por pessoas assintomáticas que estão infectadas por esses patógenos. Broadfoot cita um estudo que revelou que um terço de um grupo de crianças apresentava infecção assintomática por rinovírus, e um outro trabalho que descreveu um surto de resfriado em um grupo de homens isolados por 17 semanas durante o inverno numa base na Antártida. A autora também cita crianças e animais domésticos como portadores crônicos de patógenos que eles podem transmitir até meses após adquiri-los.

Mesmo com todas as possibilidades discutidas acima, a explicação principal da persistente transmissão de resfriados deve residir no fato de as pessoas não adotarem de forma suficientemente correta as medidas de distanciamento social, uso de máscaras, e lavagem de mãos. Ou seja, contatos pessoa-pessoa continuam ocorrendo, e as medidas de proteção não funcionam igualmente para todos os vírus. Isso deve nos servir de lição para futuras pandemias, nas quais pode ser muito mais difícil conter o patógeno do que está sendo com o SARS-CoV-2.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde atualizados até 14 de março de 2021, e divulgados em 29 de março a atividade de influenza na zona temperada do hemisfério norte se mantém em níveis mais baixos do que o esperado para essa época do ano, não obstante os níveis de testagem terem se mantido ou, por vezes, até aumentado em relação aos anos anteriores. Nos Estados Unidos a atual estação da influenza está sendo considerada a mais leve desde 2005.

REFERÊNCIAS

[1] Peek K. Flu season never came to the Southern hemisphere. *Scientific American*. 2020 set. 30. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/flu-season-never-came-to-the-southern-hemisphere/>.

[2] Broadfoot M. Why some people are still getting sick – but not with COVID. *Scientific American*. 2020 out. 2. Disponível em <https://www.scientificamerican.com/article/why-some-people-are-still-getting-sick-but-not-with-covid/>.

71. RISCOS SANITÁRIOS DE UM GRANDE EVENTO RELIGIOSO NO SENEGAL DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 08/10/2020

Grandes festas religiosas têm sido canceladas ou realizadas em escala muito menor em 2020, por todo o mundo, em função da pandemia de COVID-19. Na Arábia Saudita, o Hajj, que atrai todos os anos mais de 10 milhões de peregrinos de mais de 180 países para as cidades de Meca e Medina, foi limitado para 1000 participantes residentes naquele país. No Brasil, as principais celebrações do Círio de Nazaré, em Belém do Pará, agora em outubro, não contarão com a presença do público. Já no Senegal, o *Grand Magal* da cidade de Tuba, situada a 200 km a leste da capital, Dacar, não foi cancelado e estava previsto para ocorrer no início de outubro. Esse evento religioso reúne anualmente mais de 4 milhões de peregrinos muçulmanos na segunda maior cidade senegalesa, que tem mais de 1,5 milhão de habitantes.

Cheikh Sokhna, diretor de pesquisa do Instituto de Pesquisa para o Desenvolvimento (IRD), de Dacar, discute, em artigo publicado na versão francesa do *site The Conversation*, o que fazer frente aos riscos sanitários resultantes dessa grande aglomeração de pessoas [1]. De acordo com Sokhna, citando dados da Universidade Johns Hopkins, no momento da redação do artigo – publicado em 1 de outubro – haviam sido notificados mais de 14.839 casos de COVID-19 no Senegal, com 310 mortos. Estudos epidemiológicos realizados muito antes do início da pandemia permitiram conhecer as características sanitárias do *Grand Magal*. Esses estudos, que tiveram por base a vigilância sindrômica dos peregrinos nos últimos anos revelaram que as infecções respiratórias sempre estiveram entre as causas mais frequentes de consultas nos serviços de saúde durante aquele evento.

Sokhna cita um estudo de coorte que mostrou uma prevalência de sintomas de infecção de vias aéreas em 42% dos peregrinos logo após sua participação no *Grand Magal*, porcentagem cinco vezes mais elevada do que em não participantes. Além das doenças respiratórias, também menciona uma epidemia de dengue em Tuba em 2018, por ocasião do *Grand Magal*, que se propagou pelos peregrinos daquela cidade para outras regiões do Senegal onde mosquitos do gênero *Aedes* são prevalentes.

Rodoviárias cheias, veículos superlotados, engarrafamentos na estrada para se ir e vir de Tuba são condições que favorecem a propagação do novo coronavírus entre os peregrinos, assim como o são as condições de alojamento naquela cidade, a forma tradicional dos senegaleses de fazer suas refeições, lado a lado, em volta de um único grande prato que todos compartilham, e as grandes aglomerações nas ruas próximas à Grande Mesquita.

A percepção de risco que os peregrinos têm foi estudada por Sokhna e colaboradores em 2018. Uma porcentagem bastante alta dos entrevistados (92%) foi de opinião de que as condições presentes no *Grand Magal* favorecem a ocorrência de uma epidemia, mas 49% deles relativizaram a probabilidade deles mesmos ficarem doentes, e 86% declararam pensar que as preces têm efeito protetor contra as doenças. Outro achado importante foi o de que 55% dos entrevistados reconheceram que na prática é difícil seguir as recomendações de prevenção e higiene durante o evento.

O autor defende o *slogan* “Aprender a viver com o vírus”, que orienta as pessoas a adotar medidas como uso de máscara e distanciamento social, em contraste à atitude preferida por alguns senegaleses – também lá! – de não se importar com a circulação do vírus e contaminação da

população. Na opinião dele as formas de celebração do *Grand Magal* deverão incorporar, o máximo possível, medidas que dificultem a propagação do SARS-CoV-2, sob a pena de um aumento catastrófico dos casos de COVID-19.

Sokhna recomenda que: a) pessoas consideradas de risco mais alto de desenvolver formas graves de COVID-19, por sua idade ou por apresentarem doenças crônicas, se abstenham de participar da peregrinação em 2020; b) pessoas e organizações que receberão peregrinos em Tuba limitem o número de pessoas nos locais de acolhimento e organizem a sua convivência no espaço disponível; c) máscaras sejam gratuitamente oferecidas para o maior número possível de peregrinos; d) sejam disponibilizadas condições para lavagem das mãos e acesso a álcool em gel.

Como nos anos anteriores estão previstas para o *Grand Magal* reuniões religiosas e sociais, abate de animais, agrupamentos nas cozinhas, todas elas atividades que congregam várias pessoas num mesmo local ao mesmo tempo. É importante que essas atividades não sejam esquecidas e que se faça um esforço de comunicação que envolva a participação individual, das famílias, das comunidades e do poder público para favorecer a adoção de medidas que possam reduzir o máximo possível a transmissão do novo coronavírus. Não se pode desconsiderar que será muito difícil colocar em prática o distanciamento social nas condições vigentes da peregrinação. Sokhna considera um desafio sem precedentes a tomada de consciência desse contexto de crise sanitária para a realização de uma peregrinação tradicional como o *Grand Magal*, já que deve-se reconhecer que as condições de aglomeração e promiscuidade serão muito favoráveis à propagação do vírus.

Segundo matéria publicada no dia 5 de outubro no jornal francês *Le Monde*, a imagem do líder espiritual dos *mourides* (membros da confraria sunita que tem Tuba como sua cidade sagrada) usando máscara divulgada no *site* do *Magal* indica claramente que a edição de 2020 da peregrinação não será semelhante a nenhuma outra ocorrida no passado [2]. De acordo com o periódico francês a edição deste ano não terá cerimônia oficial, as conferências serão apenas transmitidas pela internet, e para entrar na Grande Mesquita todos deverão usar máscara e ficar numa fila única. Está prevista a distribuição de cinco milhões de máscaras para os peregrinos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em 2020 o *Grand Magal* de Tuba ocorreu no dia 6 de outubro. Dados de vigilância de COVID-19 revelam que mais de 16.000 casos foram relatados no Senegal entre 2 de março e 30 de novembro, com um platô de 100-120 casos por dia de final de abril até agosto, que diminuiu para cerca de 30 por dia entre setembro e novembro [3]. Não há, pois, evidência de que esse grande evento tenha tido qualquer impacto na pandemia naquele país. Os autores creditam esse resultado ao desencorajamento da participação de peregrinos com risco de desenvolver formas graves da COVID-19, redução do número de peregrinos nos locais religiosos, fornecimento de máscaras, sabão e álcool em gel, proibição de superlotação em veículos de transporte de passageiros, e à organização de comunicação multimídia intensa sobre medidas preventivas.

REFERÊNCIAS

[1] Sokhna C. Sénégal: comment gérer les risques sanitaires du plus grand rassemblement religieux en temps de Covid-19. *The Conversation*. 2020 out. 1. Disponível em: <https://theconversation.com/senegal-comment-gerer-les-risques-sanitaires-du-plus-grand-rassemblement-religieux-en-temps-de-covid-19-147136>.

[2] Le Monde avec AFP. C Covid-19 : Grand Magal de Touba, premier rassemblement de masse au Sénégal depuis l'apparition de l'épidémie. *Le Monde*. 2020 oct. 5. Disponible em: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/10/05/grand-magal-de-touba-premier-rassemblement-de-masse-au-senegal-depuis-l-apparition-du-covid-19_6054780_3212.html.

[3] Sokhna C, Goumballa N, Hoang VT, Bassene H, Parola P, Gautret P. The Grand Magal of Touba was spared by the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021 abr. 1;105. p. 470-471. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221000114>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.006>

72. COVID PROLONGADA: O QUE ESTÁ POR TRÁS DO NOME DE UMA DOENÇA

Enviado em 13/10/2020

Num país como o Brasil, onde até o final dos primeiros sete dias de outubro já haviam sido registrados mais de 5 milhões de casos de COVID-19, grande parte das pessoas têm familiares, amigos ou conhecidos que já tiveram esta doença e se recuperaram. Quer dizer, alguns ainda estão se recuperando, pois permanecem com falta de ar e fadiga mesmo tendo tido a fase aguda da doença meses atrás e sido declarados curados por não mais testar positivo para o RNA do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Editorial publicado *online* em 7 de outubro na revista britânica *Nature* aborda o assunto das formas prolongadas de COVID-19, com foco na necessidade e importância da adoção de uma terminologia apropriada para esses casos, de se definir critérios para recuperação da COVID-19, e de se levar em consideração os pontos de vista dos pacientes [1].

Ainda não há consenso na literatura sobre como denominar esses casos em que a pessoa apresenta sintomas por tempo prolongado. Encontra-se, na literatura médica, os termos “síndrome pós-COVID” e “COVID-19 crônica”. No momento, segundo o editorialista, pesquisadores, grupos de pacientes, e outras pessoas afetadas por esta condição clínica estão dando preferência ao termo *long COVID*, que poderia ser traduzido em português como “COVID prolongada”.

Os mesmos grupos e pessoas estão demandando uma definição sobre recuperação da COVID-19 que vá além da negatização do teste para SARS-CoV-2 em *swab* de rinofaringe. A demanda é de que a presença de sintomas como “peso no peito”, falta de ar, dores musculares, palpitações e fadiga deva também ser levada em conta. A Organização Mundial da Saúde (OMS) já está acompanhando essas reivindicações, e o editorialista estimula que investigadores e agências fomentadoras de pesquisa também adotem o termo COVID prolongada e estejam atentos às reivindicações dos pacientes.

O editorialista chama a atenção para o que ocorreu com a síndrome da fadiga crônica (SFC), também conhecida como encefalomielite miálgica. A COVID prolongada tem manifestações em comum com a SFC. Demorou muitos anos até que houvesse o reconhecimento de que os portadores de SFC têm, de fato, uma condição médica que é séria e debilitante, e que necessita ser tratada e investigada.

Segundo o editorial da *Nature*, 40 anos atrás, quando surgiram os primeiros relatos do que veio a ser conhecido como SFC, casos de pacientes com sintomas como exaustão, insônia e dor recorrente, eles foram basicamente ignorados pelas agências de fomento, que não se interessaram em dar suporte a investigações sobre a nova síndrome. Esse desinteresse só foi, em parte, solucionado – alguns alegam que essa síndrome até hoje nunca foi suficientemente bem estudada – porque houve um trabalho grande de sensibilização sobre a SFC por parte de organizações de pacientes. As dificuldades encontradas pelos portadores de SFC e seus defensores é atribuída, no editorial, ao fato de que as vozes dos pacientes não foram ouvidas. Também o termo síndrome da fadiga crônica enfatiza o cansaço, enquanto na prática muitas pessoas apresentam dor recorrente, de intensidade flutuante e que interfere no sono, e dificuldade de concentração, além de exaustão mesmo após executar atividades físicas leves. O editorialista salienta que, muito embora todos conheçam a COVID-19, o mesmo não acontece até agora com a COVID prolongada, que permanece ignorada pela maioria e que pode repetir a história da SFC.

Vários cientistas que tiveram ou estão tendo COVID prolongada chamam atenção para a necessidade de se encontrar o termo apropriado para descrevê-la. De acordo com eles o uso de termos como “pós”, “síndrome” e “crônico” pode tirar a legitimidade do sofrimento por que passam os pacientes, e tornar mais difícil para eles ter acesso à atenção à saúde. Na opinião deles, são termos que trazem embutidos pressupostos sobre a fisiopatologia da condição que não foram ainda devidamente estabelecidos. Já o termo COVID prolongada se restringe a deixar claro que a experiência vivida pelo paciente após a infecção é longa, sem presumir nada além disso.

O diretor-geral da OMS, Tedros Ghebreyesus, declarou para grupos de pacientes com COVID prolongada que aquela agência está atenta às necessidades de reconhecimento, diretrizes e pesquisa sobre a COVID prolongada, assim como de receber e levar em consideração contribuições dos pacientes para moldar a sua resposta a essa condição médica. Segundo o editorialista algumas autoridades de saúde pública caminham no mesmo sentido, e já têm adotado o termo COVID prolongada. Segundo ele é essencial que pesquisadores, clínicos e fomentadores de pesquisa ponderem com cuidado sobre como se referir à COVID prolongada, e como (re)definir recuperação da COVID-19. E que prestem atenção ao que têm a dizer as vítimas da COVID prolongada e seus representantes.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A inconsistência na adoção do termo “recuperado” no caso de pacientes de COVID-19 é bem demonstrada para o caso dos Estados Unidos em um artigo publicado na revista *The Atlantic* [2].

REFERÊNCIAS

[1] Nature. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020 out. 7;586(170). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02796-2>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>.

[2] French A, Nguyen QP. We Don't Know How Many People Have Recovered From COVID-19. *The Atlantic*. 2021 jan. 14. Disponível em: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2021/01/how-many-have-recovered-covid-19-we-dont-know/617679/>.

73. A DESCONFORTÁVEL INCERTEZA DOS MÉDICOS NOS TEMPOS DE COVID-19

Enviado em 13/10/2020

Niels Rosenquist é um psiquiatra da Escola Médica de Harvard e do Departamento de Psiquiatria do Massachusetts General Hospital (MGH), ambos em Boston, nos Estados Unidos. Em meados de março de 2020 ele atendeu a um pedido do MGH e passou a trabalhar voluntariamente, como clínico, na triagem de pacientes para realização de testes para COVID-19 ou transferência para o Departamento de Emergência daquele hospital. Rosenquist, em artigo publicado na seção Perspectivas do *New England Journal of Medicine*, faz algumas reflexões sobre o impacto que o surgimento de uma nova doença, sobre a qual nada se conhecia e a cada dia se acumulam novos conhecimentos, tem causado nos médicos [1].

O autor cita uma estatística conhecida de que o *corpus* do conhecimento médico dobra a cada dois anos, mas que isso não tem um reflexo proporcional na mudança da prática médica do dia a dia. Relata ele que, de acordo com sua experiência, os médicos, durante muitos anos de formação e prática profissional, mergulham na ciência e na prática da medicina, memorizando de livros e artigos uma grande quantidade de informação sobre inúmeras doenças e tratamentos com a qual trabalham no seu cotidiano. Pode acontecer, esporadicamente, de ser publicado um artigo que revoluciona determinada área da medicina em questão de meses, mas a verdade é que em geral as mudanças são bem mais lentas, permitindo aos médicos incorporá-las e se manter atualizados. A chegada da COVID-19, porém, desestruturou essa organização das coisas.

Rosenquist conta sua experiência de observar mudanças frequentes nos critérios de encaminhamento para o Departamento de Emergência, e a dificuldade de médicos mais antigos em se adaptar a seguir fluxogramas não validados pela experiência mas sim construídos como guias para um trabalho em andamento, e que não obstante se esperava que fossem seguidos ao pé da letra, sem flexibilidade.

O psiquiatra transformado em clínico diz ter notado repetidamente nos colegas o que ele chama de “fadiga Bayesiana”, que é uma disforia induzida pelo estresse que ocorre quando o *corpus* do conhecimento adquirido por alguém ao longo de sua vida profissional e que é o fundamento para o seu trabalho se torna menos importante que informações que são adquiridas de fontes diversas, em tempo real. A revisão constante que isso acarreta interfere não só no trabalho clínico do médico, mas em sua vida pessoal. Rosenquist cita o exemplo do questionamento de familiares e amigos sobre o uso de antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) para tratamento da COVID-19, ou sobre a duração da pandemia, que não podem (ou até certo momento não podiam) ser respondidas com o grau de certeza esperado pelos interlocutores. Não que questionamentos do tipo não ocorressem antes da pandemia, mas nunca com tal intensidade e frequência, e com a impossibilidade de o médico obter respostas corretas seja por pesquisas bibliográficas, discussão com colegas, ou mesmo a partir de sua experiência pessoal.

Rosenquist faz um parêntesis para explicar que ele não quer dizer que os clínicos estejam voando às cegas, pois desde o início da pandemia tem sido produzida uma enorme quantidade de informações com base tanto na adaptação de práticas usadas para o tratamento de viroses semelhantes (por exemplo, a SARS), como em novas pesquisas que surgem numa quantidade e velocidade espantosas. O autor se diz impressionado com a capacidade de adaptação dos médicos a essa torrente de informações novas, mas chama a atenção para o fato de que o grau de incerteza que vem junto com elas cria uma carga psicológica que se soma às outras que a pandemia trouxe consigo.

Principalmente por ser ele um psiquiatra, Rosenquist diz ter plena consciência de que a medicina não é uma ciência exata, pensamento que ele crê ser compartilhado por seus colegas médicos. Mas a chamada “arte da medicina” é cercada de limites impostos pela responsabilidade que lidar com as vidas dos pacientes impõe, e segue ritos que dão estabilidade ao médico no exercício de sua profissão. Segundo Rosenquist, os desafios trazidos pela COVID-19 afetam essa estabilidade, e têm tornado difícil para os médicos tranquilizar seus pacientes, que é uma das coisas mais importantes que lhes pode ser oferecida. Ficou mais difícil transmitir aos pacientes a confiança de que o médico pode oferecer as melhores opções para o cuidado de cada um, assim como tranquilizá-los pelo desmentido das inúmeras falsas informações que lhes chegam pelas redes sociais. Essa confiança e tranquilidade que são em si mesmas uma forma de cura.

Com o passar do tempo muito se tem aprendido sobre a COVID-19. Hoje os tratamentos mais promissores estão sendo avaliados em ensaios clínicos de boa qualidade, e os médicos têm muito mais informação sobre o que fazer para tratar pacientes com COVID-19 do que tinham no começo da pandemia. Mesmo assim, escreve Rosenquist, novos desafios estão à porta, como a aprovação de novos tratamentos e vacinas antes da conclusão de ensaios clínicos, e o surgimento de complicações clínicas da COVID-19 até agora desconhecidas. Os médicos continuarão na berlinda porque serão eles que terão que comunicar essas novidades para seus pacientes, parentes e amigos antes que exista consenso sobre detalhes importantes e, por vezes, diante de crescentes incertezas. Ainda falta tempo para tudo isso acabar, e Rosenquist espera que os médicos estejam preparados para continuar trabalhando fora de sua zona de conforto tentando fazer o melhor possível para o bem-estar de seus pacientes e suas comunidades.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Dois elementos adicionais não abordados por Rosenquist, mas que também podem interferir na relação médico-paciente e, talvez, contribuir para essa sensação de insegurança dos médicos descrita por ele, são mencionados por psiquiatras indianos em uma carta ao editor da revista *Family Practice* [2]. Trata-se do papel do uso de máscara e da prática do distanciamento pelo médico. Os autores sugerem o uso de *face shield* pelo médico como uma alternativa a ser considerada.

REFERÊNCIAS

- [1] Rosenquist JN. The stress of Bayesian medicine – uncomfortable uncertainty in the face of Covid-19. *New Engl. j. med.* (Online). 2020 out. 7;384. p. 7-9. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2018857>. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2018857>.
- [2] Ghosh A, Sharma K, Choudhury S. COVID-19 and physician-patient relationship: potential effects of ‘masking’, ‘distancing’ and ‘others’. *Fam Pract.* 2021 mar. 29;38(2). p. 193-194. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914855/>. DOI: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmaa092>.

74. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS COM VACINAS EM VOLUNTÁRIOS SÃO DELIBERADAMENTE INFECTADOS COM O NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 13/10/2020

Já há alguns meses surgiu a notícia de que grupos de pessoas jovens de vários países estavam se oferecendo para participar de ensaios clínicos com vacinas candidatas contra a COVID-19 nos quais esses voluntários seriam deliberadamente infectados com o novo coronavírus (SARS-CoV-2). Tais estudos, segundo esses jovens, poderiam acelerar a comprovação de que uma ou mais dessas vacinas fosse eficaz na prevenção da doença, e assim tornar mais rápido o registro dessas vacinas por autoridades reguladoras, e sua utilização prática. Estudos de desafio em humanos (*human challenge trials*) para avaliação de novas vacinas não são uma novidade, pois já foram usados em vacinas candidatas contra febre tifóide e cólera, por exemplo, mas a diferença fundamental, no caso da COVID-19, é a não existência de tratamentos reconhecidamente efetivos para ela. Não obstante, o fato de que formas graves de COVID-19 são raras em pacientes jovens sem fatores de risco conhecidos para esta doença tornaria, segundo seus defensores, aceitável a realização de tais estudos nesses indivíduos. Sabe-se que cerca de 37.000 jovens em todo o mundo se registraram no grupo *1Day Sooner* como voluntários para participar em estudos desse tipo, sendo 2.000 deles no Reino Unido.

Recentemente surgiu a notícia de que estudos desse tipo com várias vacinas candidatas contra a COVID-19 deverão ser realizados no Reino Unido. Segundo matéria publicada no jornal britânico *Financial Times*, eles terão suporte financeiro do governo britânico e serão conduzidos em local próprio para tal, em Londres, a partir de janeiro de 2021 [1]. Embora informações detalhadas não tivessem sido divulgadas até a publicação da matéria, sabe-se que voluntários são devem ser imunizados com uma vacina candidata e, após cerca de um mês receber uma dose “desafio” do SARS-CoV-2, em condições controladas. O projeto está sendo liderado, do ponto de vista acadêmico, pelo Imperial College, de Londres, e deverá ser conduzido na prática pela hVivo, que é uma *spinout* da Queen Mary University of London, que foi adquirida neste ano pela Open Orphan, uma organização de pesquisas com sede em Dublin, na República da Irlanda. O local de realização do estudo ainda não está definido, mas uma das opções é uma clínica de quarentena de 24 leitos situada em Whitechapel, no leste de Londres.

Qualquer ensaio clínico desse tipo necessitará aprovação prévia da agência reguladora britânica MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) e de um comitê de ética em pesquisa independente. Segundo a matéria publicada pelo *Financial Times* a MHRA teria declarado que ensaios clínicos de desafio em humanos podem ser importantes para fornecer evidência da eficácia de vacinas, particularmente quando as taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 na população são baixas. A agência teria deixado claro que sua principal preocupação será com a segurança dos participantes do estudo, e que a sua aprovação levará em consideração os riscos em contraposição aos possíveis benefícios, sendo essenciais o monitoramento e a minimização dos riscos propostos no desenho do estudo.

A seleção e purificação da cepa de SARS-CoV-2 a ser utilizada para o desafio, que deve ser geneticamente representativa da que está circulando na população, e a escolha das doses infectantes são aspectos cruciais a ser ainda definidos. No estudo londrino está se propondo utilizar como “medicamento de resgate” o remdesivir, único antiviral que mostrou até agora alguma ação comprovada no tratamento da COVID-19.

Lluís Montoliu, do Centro Nacional de Biotecnologia de Madri, na Espanha, faz algumas considerações éticas sobre a condução de ensaios clínicos em voluntários são deliberadamente infectados com o SARS-CoV-2, tendo como base as informações fornecidas pela matéria do *Financial Times* resumida acima. Em artigo publicado na edição espanhola do site *The Conversation*, Montoliu chama a atenção para o fato de que não há impedimento legal para que uma pessoa aceite conscientemente um tratamento que possa ser perigoso ou mortal [2]. De acordo com ele existe uma visão utilitária, segundo a qual é aceitável colocar em risco um número pequeno de participantes do estudo que poderiam até morrer se infectados, se com isso se acelera o desenvolvimento de vacinas que podem ajudar a salvar um número muito maior de pessoas. Há, porém, uma visão humanista, que valoriza o primeiro princípio da bioética, o da não maleficência, ou seja, de não se fazer mal, que não estaria sendo seguido quando se infecta conscientemente uma pessoa com um vírus potencialmente letal. Por este princípio o fim não justificaria os meios, ou seja, a potencial futura prevenção de muitos mortos não justificaria que alguns voluntários morressem no estudo.

Quem defende a visão utilitária argumenta que ensaios clínicos de fase III com vacinas novas têm sempre riscos, o que se aceita sem mesmo que se pense a respeito. Isso porque milhares de participantes são vacinados (e outros tantos recebem placebo) e se aguarda que se infectem na comunidade, sendo que alguns dos infectados poderão morrer.

Montoliu diz que a situação dos participantes de ensaios clínicos com vacinas candidatas contra a COVID-19 deliberadamente infectados com o novo coronavírus é, do ponto de vista ético, uma aplicação prática do chamado “dilema do bonde”, que ele explica em duas variantes. Na primeira, um bonde desgovernado, sem freios, vem em direção a cinco pessoas que serão fatalmente atropeladas por ele pois não há tempo de avisá-las. Mas há a possibilidade de se ativar um desvio nos trilhos, que faria que as cinco pessoas não fossem atropeladas, mas ao custo de se atropelar uma outra pessoa, no novo trajeto, à qual também não se teria tempo para avisar. Nesta variante, a maioria das pessoas consultadas dizem que ativaria o desvio, julgando que sacrificar uma vida seria justificável tendo em vista que cinco outras seriam salvas.

Na segunda variante também há um bonde desgovernado e sem freios prestes a atropelar cinco pessoas a quem não há como prevenir. Aqui, porém, o bonde tem que passar antes por uma ponte, onde está um homem alto e gordo que, se empurrado sobre os trilhos, poderá descarrilhar o bonde e salvar a vida das outras cinco pessoas ao custo da sua. Nesta variante um número consideravelmente menor de pessoas concordaria em empurrar essa pessoa para salvar as demais.

Nas suas variantes salva-se a vida de cinco pessoas ao custo de uma vida. O que explica que um número muito maior de pessoas afirma que mudaria o trajeto do bonde na variante 1 do que as que dizem que empurraria o homem de cima da ponte sobre os trilhos na variante 2? Para Montoliu a diferença está entre “matar” (empurrar o sujeito) e “deixar morrer” (mudar o trajeto), que é, segundo ele, um ato inconsciente e indireto, que pode ter consequências negativas, mas que se aceita por ser um “mal menor”. Para o autor, o empurrão seria o equivalente a se infectar os voluntários são com o SARS-CoV-2, quando se está plenamente consciente de que algumas poderão morrer, particularmente se a vacina não funcionar. Já o desvio do trajeto do bonde seria o equivalente à fase III de ensaios clínicos com vacinas novas, na qual, inconscientemente, segundo Montoliu, sabe-se que alguns participantes podem morrer, seja por estarem recebendo placebo ou uma vacina que não funciona.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um estudo de desafio em pessoas são de 18 a 30 anos de idade com o SARS-CoV-2 foi aprovado no Reino Unido e estava previsto para ser iniciado até o final de março de 2021 [3]. A

avaliação de vacinas contra a COVID-19 por estudos desse tipo deverá ser realizada em um segundo momento.

REFERÊNCIAS

[1] Cookson C. UK to test vaccines on volunteers deliberately infected with Covid-19. *Financial Times*. 2020 set. 23. Disponível em: <https://www.ft.com/content/b782f666-6847-4487-986c-56d3f5e46c0b>.

[2] Montoliu L. Es ético infectar a personas sanas con coronavirus para desarrollar vacunas? *The Conversation*. 2020 out. 5. Disponível em: <https://theconversation.com/es-etico-infectar-a-personas-sanas-con-coronavirus-para-desarrollar-vacunas-147497>.

[3] Rimmer A. Sixty seconds on ... human challenge trials. *The BMJ*. 2021 fev. 22. 2021 fev. 22;372(515). Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n515>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n515>

75. COMO SE LIVRAR DO NOVO CORONAVÍRUS QUE FICA NO AR EM AMBIENTES FECHADOS

Enviado em 20/10/2020

Decorridos muitos meses desde o início da pandemia tenta-se, por todo o mundo, de forma organizada ou atabalhoada, uma retomada das atividades sociais que foram desestimuladas ou suspensas durante os períodos de confinamento e outras medidas que foram tomadas para se reduzir a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e diminuir o número de hospitalizações e mortes pela COVID-19. Em várias partes do mundo bares e restaurantes estão sendo reabertos, e estudantes estão voltando a ter aulas presenciais. Sabe-se que o SARS-Cov-2 se transmite principalmente por gotículas eliminadas durante a tosse, espirros ou quando os portadores do vírus cantam, gritam ou falam, e também aceita-se que a transmissão possa se dar por aerossóis. Por esse motivo há o risco de transmissão aérea mesmo mantendo-se o distanciamento social de dois metros, e esse risco é maior em espaços públicos fechados, justo onde as pessoas estão voltando a circular. Brian Resnick, em matéria publicada no *website Vox*, discute, com base em diversas entrevistas com engenheiros e especialistas em qualidade do ar, o que se pode fazer para minimizar, tanto o quanto possível, a transmissão do novo coronavírus dentro desses espaços fechados [1].

É consenso que para que esses espaços públicos fechados sejam mais seguros é necessário que eles sejam bem ventilados. Mas, como escreve Resnick, ventilação é um conceito simples cuja execução prática é muito complexa no caso de muitos edifícios. Como notou uma das entrevistadas, não se vê anúncios de reabertura de restaurantes chamando atenção para uma melhora de seu sistema de ventilação. A ênfase sempre se dá na limpeza de superfícies, quando se sabe que o contato com superfícies contaminadas não é uma forma importante de transmissão do novo coronavírus.

Resnick se propõe a guiar seus leitores sobre como chegar a um ar ambiente interior seguro, o tanto quanto isso for possível, já que há várias pedras pelo caminho. Ele divide o assunto em controle da fonte do vírus, mistura do ar do exterior com o ar do interior em espaços fechados, e dispositivos para filtração e limpeza.

Pode-se pensar que oferecer um ar “limpo” no interior de um edifício seria análogo à limpeza de uma superfície com um desinfetante ou com o uso de água e sabão. Embora isso possa parecer intuitivo, uma coisa não tem nada a ver com a outra. Não se pode tentar limpar o ar borrifando-se nele uma substância química, pois acabaremos respirando essa substância, que se é tóxica para o vírus também pode ser tóxica para quem a inala. A abordagem tem que ser outra.

A primeira coisa a se pensar em fazer é limitar a fonte do contágio, ou seja, as pessoas infectadas. Como diz um dos especialistas entrevistados, se você está num lugar que está com cheiro forte de esterco, a melhor solução não é ventilar o local para que o cheiro desapareça, é se livrar do esterco. Pode-se diminuir a probabilidade de transmissão do SARS-CoV-2 se menos pessoas se expuserem a ele. Isso pode se conseguir restringindo o número de pessoas presentes ao mesmo tempo em ambientes fechados, e evitando que, se uma delas estiver com o vírus, o transmita por não usar máscara ou por gritar ou falar alto.

Além de diminuir a fonte do vírus, deve-se procurar reduzir a quantidade de vírus contida no ar, o que se consegue pela ventilação do espaço, ou seja, pelo aumento da troca do ar interior pelo ar que vem de fora. Idealmente a renovação deve ser de cerca de seis vezes por hora, que parece ser uma orientação segura e talvez até excessivamente cautelosa pois essa cifra vem

de estudos sobre a transmissão da tuberculose, que é uma doença muito mais contagiosa do que a COVID-19. A forma mais simples de se aumentar a ventilação é abrir as janelas, o que aumenta a entrada de ar de fora (que não deve ter o vírus) e dilui o ar interior (que pode ter o vírus). Mas não se pode dizer que aumentar a ventilação vá necessariamente funcionar. Resnick cita o exemplo de um sistema de ventilação num restaurante, que aparentemente serviu para “soprar o vírus na cara” de alguns clientes, que supostamente foram desta forma infectados pelo SARS-CoV-2, numa demonstração de que o fluxo do ar decorrente da ventilação daquele local pode ter tido efeito contrário ao desejado.

Como determinar, por exemplo, se uma sala de aula está sendo bem ventilada? Na prática, o mais simples seria o uso de um detector de gás carbônico (CO₂) – segundo o autor, ao custo de cerca de 100 dólares americanos –, que pode fazer uma estimativa algo grosseira da qualidade do ar. Níveis elevados ou em elevação de CO₂ em um determinado espaço, como na sala de aula do exemplo, são um sinal de que ele não está sendo propriamente ventilado para o número de pessoas que lá estão. Já na ausência de tal detector, por exemplo quando se vai a um restaurante, não se deve menosprezar o bom senso. Se o local está abafado, com as janelas fechadas, e com cheiro de mofo, pode ser uma ideia mais prudente procurar outro estabelecimento.

Em alguns prédios comerciais pode ser feito ajuste da quantidade de ar fresco injetado no sistema de ventilação. Na prática, esse ajuste não se costuma fazer com 100 por cento de ar externo, porque o consumo de energia seria grande, e também quando se necessita aquecer o ar, como nos dias frios, há um limite de quanto ar externo se pode misturar para renovar o ar interior.

Não se deve ignorar que os sistemas de ventilação disponíveis, particularmente em escolas, podem ser antigos e estar com defeito. Exemplos fornecidos na matéria são de que cerca de 40 por cento das escolas avaliadas, todas nos Estados Unidos, tinham algum tipo de problema em seus sistemas de ventilação. E não é fácil de resolver esses problemas porque diferentes edifícios, construídos em diferentes épocas para diferentes fins podem requerer soluções distintas. E por vezes o problema não está no prédio como um todo, mas apenas numa parte dele, ou mesmo só numa sala específica.

Uma solução também intuitiva, mas de implementação complexa é o uso de filtros. Bons filtros, segundo a Sociedade Americana de Engenheiros em Aquecimento, Refrigeração e Ar Condicionado, são os que têm a designação MERV-13 ou mais alta, que indica uma capacidade adequada de filtração de partículas. Pode também ser usado um filtro HEPA portátil, a designação HEPA significando que eles filtram pelo menos 99,97 por cento das partículas que medem 0,3 µm, em outras palavras, quase tudo. Mas para se poder usar tais filtros é preciso verificar se os sistemas de ventilação os comportam. E há ainda outra coisa: os filtros de ar devem estar em uso contínuo – ou seja, o ar deve estar passando continuamente por eles – para funcionar de forma adequada. Na prática, nas residências e em alguns estabelecimentos comerciais os sistemas de climatização só são colocados em funcionamento quando os usuários têm a percepção de que eles são necessários.

Por fim, ao invés de tentar remover os vírus do ar pode-se tentar eliminá-los com raios ultravioleta emitidos por lâmpadas. O especialista entrevistado na matéria não recomenda esses dispositivos para o consumidor médio, pois embora a radiação ultravioleta seja efetiva e existam lâmpadas de boa qualidade, ele diz haver no mercado uma quantidade enorme de produtos que não funcionam. O conselho é que, em se optando pela instalação dessas lâmpadas, ela deve ser deixada ao cuidado de engenheiros e empresas de boa reputação.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador dos Estados Unidos cujo equivalente brasileiro é a Anvisa, tem um documento, atualizado em 1 de fevereiro de 2021, que é muito

informativo sobre lâmpadas de raios ultravioleta C (UVC) e SARS-Cov-2, assunto apenas tocado no artigo de Resnick [2].

REFERÊNCIAS

[1] Resnick B. Coronavirus is in the air: here's how to get it out. *Vox*. 2020 ago. 19. Disponível em: <https://www.vox.com/science-and-health/2020/8/19/21364031/coronavirus-air-purifiers-filter-hepa-merv-ventilation>.

[2] Health C for D and R. UV lights and lamps: ultraviolet-C radiation, disinfection, and coronavirus. *FDA*. 2021 fev. 1. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/uv-lights-and-lamps-ultraviolet-c-radiation-disinfection-and-coronavirus>.

76. EM TEMPOS DE PANDEMIA, NEM TUDO O QUE PARECE SER É COVID-19

Enviado em 21/10/2020

Desde o começo deste ano de 2020 as atenções estão voltadas para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e para a doença que ele causa, a COVID-19, que pode levar à hospitalização, à necessidade de ventilação mecânica, e até à morte. Nos prontos-socorros e hospitais a preocupação em não se deixar passar casos de COVID-19 sem diagnóstico é, naturalmente, grande, o que faz com que haja uma tendência, entre os médicos, em favorecer essa hipótese diagnóstica diante de casos com sintomatologia compatível. Brandon Budhram, Alexandra Kobza e Naufal Mohammed, médicos ligados à Universidade McMaster, em Hamilton, no Canadá, relatam um caso, publicado no *CMAJ*, que é a revista da Associação Médica Canadense, em que foi feito o diagnóstico equivocado de COVID-19, e procuram entender o porquê disso ter ocorrido, e aprender com esse erro [1].

O caso relatado é o de uma mulher de 40 anos de idade internada com história de tosse produtiva, dispneia aos esforços, cansaço, calafrios e febre há 10 dias. Informava haver trabalhado em casas de repouso para idosos, em nenhuma das quais havia sido observado surto de COVID-19, e ignorava ter tido contato com pacientes com essa doença. No exame físico feito no pronto-socorro estava febril (38,1°C), dispneica, com frequência respiratória de 28 por minuto, e saturação de oxigênio de 89% no ar ambiente. Exames laboratoriais de interesse incluíam linfopenia ($0,6 \times 10^9/l$; normal 1,5 – 4,0), hipoalbuminemia (22 g/l; normal 35 – 50), elevação de proteína C reativa (23,1 mg/l, para um normal <5,0), e elevação de desidrogenase láctica [DHL] (372 U/l; normal 100 – 220). Radiografia de tórax mostrou infiltrado intersticial bilateral difuso, um pouco mais predominante na região peri-hilar direita. Foi realizado *swab* de nasofaringe com pesquisa de diversos agentes por PCR, inclusive o SARS-CoV-2, cujo resultado foi negativo. Não obstante, a hipótese diagnóstica de COVID-19 prevaleceu.

A paciente foi tratada empiricamente com levofloxacina, com o objetivo de cobrir a possibilidade de pneumonia comunitária. Num período de três dias apresentou melhora parcial, tendo ficado afebril – mas em uso de paracetamol (antitérmico) – e melhorado a saturação de oxigênio para 92%. Tomografia computadorizada de tórax revelou extensas opacidades em vidro fosco bilateralmente. Foi repetido o *swab* de nasofaringe e colhida amostra de escarro, com PCR negativo para SARS-CoV-2 em ambos.

No sétimo dia de internação foi realizada broncoscopia, numa tentativa de confirmação da COVID-19, e de descartar outros diagnósticos. Nesse exame foram constatados candidíase oral, e bronquite leve, difusa. As amostras colhidas na broncoscopia foram negativas para SARS-CoV-2 por PCR, mas positivas para *Pneumocystis jirovecii* (nome atual do *P. carinii*). À luz desse resultado, foram obtidos dados de história não registrados anteriormente, inclusive perda de peso de 23 kg em um ano, queixa de sudorese noturna intermitente por 6 meses, e passado de comportamento sexual considerado de alto risco anterior ao seu relacionamento atual, que durava 5 anos. Revisão do exame físico revelou uma placa de cor violácea no tórax, indolor e não pruriginosa, sugestiva de sarcoma de Kaposi, e lesões genitais compatíveis com infecção ativa por herpes simples tipo 2. O teste sorológico para HIV foi positivo, a contagem de CD4 baixa ($0,01 \times 10^9/l$, para um normal de 0,43 a 1,69), e a carga viral de 679.110 cópias/ml. Por ser alérgica a sulfonamidas e clindamicina a paciente foi tratada de sua pneumonia por *P. jirovecii* com atovaquona, e duas semanas depois foi iniciado tratamento antirretroviral.

Neste caso houve o diagnóstico inicial de COVID-19, compatível com os achados clínicos (febre, tosse, dispneia e cansaço) e laboratoriais observados (hipoalbuminemia, aumento de proteína C reativa e DHL, e linfopenia), mas que foi um erro que retardou o diagnóstico correto em 9 dias. Tanto esses achados clínico-laboratoriais como os radiológicos e tomográficos eram perfeitamente compatíveis com a hipótese diagnóstica de COVID-19, muito embora nenhum deles fosse específico dessa doença. Retrospectivamente verificou-se que, se uma história e exame físico mais detalhados tivessem sido feitos na admissão da paciente, outros achados teriam sugerido os diagnósticos de AIDS e pneumonia por *P. jirovecii*, com quais os achados clínico-laboratoriais constatados inicialmente também seriam compatíveis.

Budhram *et al* destacam como ensinamentos de seu relato de caso: 1) o risco de se fechar prematuramente o diagnóstico de COVID-19 durante a pandemia; 2) que na ausência de um teste confirmatório, pacientes com suspeita de COVID-19 devem ser reavaliados periodicamente para outros diagnósticos; e 3) que história e exame físico completos permanecem como parte essencial da investigação de pacientes, mesmo que estes apresentem sintomas “clássicos” da COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em países de língua inglesa costuma-se ensinar aos estudantes de medicina que “quando se ouve o ruído de cascos, deve-se pensar em cavalos, não em zebras” (*when you hear hoof beats, think horses, not zebras*), ou seja, que ao se fazer um diagnóstico deve-se pensar primeiro nas causas mais comuns do que nas raras. Um outro relato de caso de doença em que se fez o diagnóstico de COVID-19 e que era outra coisa (no caso, infarto do miocárdio com elevação de segmento ST) tem um subtítulo que se refere a esse ditado, chamando atenção para que o médico não se esqueça dos cavalos quando as zebras estão por toda a parte [2].

REFERÊNCIAS

[1] Budhram B, Kobza AO, Mohammed N. Misdiagnosis related to premature diagnostic closure during the COVID-19 pandemic. *Canadian Medical Association journal*. 2020 set. 27;192(39). p. 1129–1131. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/192/39/e1129.abstract>. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.201426>.

[2] Yousefzai R, Bhimaraj A. Misdiagnosis in the COVID era: When Zebras are Everywhere, Don't Forget the Horses. *JACC: Case Reports*. 2020 abr. 27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342051/>.

77. COMO VOCÊ PODE AJUDAR SEU FILHO A SE PREPARAR PARA UM TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Enviado em 21/10/2020

Casos de COVID-19 ocorrem muito menos frequentemente em crianças do que em adultos e idosos, e são muito menos graves, de forma que a faixa pediátrica tem sido mais poupada inclusive da realização de exames diagnósticos, entre os quais o *swab* de rinofaringe, usado para colheita de material para detecção do RNA do novo coronavírus (SARS-CoV-2), e que permite o diagnóstico da doença na sua fase aguda. A realização desse exame exige a introdução de uma zaragatoa (uma haste flexível com algodão na ponta, que se assemelha a um longo cotonete) por uma narina da criança até a rinofaringe, onde se colhe o material para o exame. Esse procedimento é considerado incômodo mesmo por muitos adultos, e não seria de se esperar que a aceitação fosse melhor entre as crianças. Mas a utilização desse exame pode aumentar drasticamente na faixa pediátrica em países como o Canadá, onde pode vir a ser exigido para as crianças antes do retorno às aulas. Kathryn Birnie, da Universidade de Calgary, e Megan McMurtry, da Universidade de Guelph, são psicólogas que trabalham com crianças que precisam se submeter a procedimentos médicos, e suas famílias. Em artigo publicado na edição canadense do site *The Conversation*, elas dão uma série de seis dicas para os pais prepararem seus filhos para se submeter ao “temível” *swab* de nasofaringe [1].

O preparo deve começar em casa, com os pais oferecendo informações sobre o exame que sejam apropriadas para a idade da criança. Muitos pais pensam que quanto menos a criança souber, melhor, mas isso é um equívoco. As crianças têm muita imaginação, e se ignorarem o que vai acontecer podem imaginar coisas muito piores do que a realidade. Compartilhar com antecedência as informações sobre o procedimento médico ao qual a criança vai se submeter é uma forma efetiva de redução do medo. Tudo o que vai acontecer com a criança lhe deve ser contado em detalhes, como se fosse uma história que inclua onde ela irá, quando, com quem, o que acontecerá por lá, por que motivo, o que ela pode sentir, quanto tempo vai demorar. Os pais devem ser honestos nas suas explicações, objetivos, e usar linguagem neutra. As autoras citam como exemplo o momento da introdução da zaragatoa, que deve ser o mais crítico de todo o procedimento, no qual pode ser explicado que algumas crianças têm a sensação como se fosse de um pouco de refrigerante com muito gás subir pelo nariz, o que é um pouco desagradável, enquanto outras dizem não ter sentido incômodo nenhum.

O artigo recomenda que os pais vejam com as crianças um folheto (<https://www.rchsd.org/documents/2020/04/mask-compliance.pdf/>), desenhos (<https://www.childlife.org/docs/default-source/covid-19/preparing-for-a-nasal-swab-pdf>) e dois vídeos (*COVID-19 test video for children to watch*; https://www.youtube.com/watch?v=AhC6_JXagxE&feature=youtu.be); e *Supporting your child during COVID 19 nasal swab testing*; <https://www.youtube.com/watch?v=mCIDZ9DsaKU&feature=youtu.be>). São todos em inglês, mas valem ser vistos mesmo por quem não seja fluente nesse idioma.

Birnie & McMurtry recomendam que os pais planejem estratégias a serem seguidas antes, durante e depois do exame. Saber esse plano de antemão dá tempo para praticá-lo, e costuma ajudar tanto os pais como os filhos se eles se sentirem nervosos. Esse chamado plano de *coping* deve ser desenvolvido com a participação da criança que for fazer o exame, sendo que crianças menores precisarão de mais apoio dos pais. Ter uma tarefa a ser cumprida, mesmo que seja ficar sentada sem se mexer na hora do exame segurando algo como um bichinho de pelúcia, pode aumentar a

confiança da criança. As mais velhas e os adolescentes devem ser incentivados a ter suas próprias ideias do que os vai deixar mais calmos e relaxados, o que é útil para que se sintam empoderados. Um aspecto importante do planejamento é o reconhecimento precoce de aspectos dos procedimentos a serem seguidos antes e durante o exame que sejam percebidos como mais difíceis para cada criança, e que necessitem de mais apoio para serem enfrentados por elas.

A preparação deve incluir o tempo de espera numa fila, seja em pé ou dentro de um carro, o que é em geral aborrecido e pode aumentar a ansiedade da criança sobre o exame que está para acontecer. A dica das autoras é sempre ter algo divertido e interativo planejado para esse tempo de espera. Elas sugerem, por exemplo, ouvir música – usar fones de ouvido pode ser uma boa ideia –, contar uma história, assistir um vídeo no celular, ou contar piadas. Na hora de realizar o *swab*, se mais de uma pessoa da mesma família for fazer o teste, melhor começar pela criança mais relaxada ou por um adulto, que podem demonstrar que o procedimento não é nenhum bicho de sete cabeças.

Posições confortáveis acalmam as crianças e as deixam seguras. Crianças pequenas podem se sentar no colo dos pais, com as costas apoiadas no peito destes, enquanto os pais as seguram próximas de si, como num abraço. As autoras citam que enrolar a criança num cobertor antes de abraçá-las pode ser útil. Para algumas crianças pode ajudar se um dos pais apoiar a sua testa de maneira a firmar a cabeça durante a realização do teste. No caso de crianças mais velhas os pais podem se sentar ao lado delas com uma mão no ombro, o que dá conforto físico durante o procedimento.

Perto da hora H pode ajudar a relaxar fazer umas inspirações profundas. Contar até um determinado número junto com a criança ou apenas o pai, em voz alta, distrai a atenção do *swab* e a ajuda entender a duração do procedimento. Para algumas crianças ajuda fechar os olhos durante o procedimento.

Fazer o *swab* dura poucos segundos, mas é bem provável – pelo menos no caso das crianças canadenses – que esse procedimento tenha que ser repetido outras vezes ao longo da vida escolar da criança. Tentar trazer da experiência algo que a criança se recorde de forma positiva pode compensar no futuro. Pode-se elogiar o bom cumprimento de uma etapa do plano como, por exemplo, o fato da criança não ter mexido a cabeça durante a realização do teste. As autoras sugerem que gravar uma pequena entrevista com a criança sobre o sucesso do procedimento pode ajudar para a próxima vez. Por fim, não se deve esquecer que algumas crianças ficam ansiosas sobre o resultado do exame, ou podem achar que pelo simples fato de o estar fazendo implica em que elas estejam com o vírus. Esclarecer esses pontos não deve ser negligenciado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Orientações para quem tiver interesse em se aprofundar um pouco mais sobre a técnica de realizar um *swab* de nasofaringe, inclusive em crianças [2].

REFERÊNCIAS

[1] Birnie K, McMurtry M. 6 tips to prepare your child for easy COVID-19 testing. *The Conversation*. 2020 out. 13. Disponível em: <https://theconversation.com/6-tips-to-prepare-your-child-for-easy-covid-19-testing-147415>.

[2] Pondaven-Letourmy S, Alvin F, Boumghit Y, Simon F. How to perform a nasopharyngeal swab in adults and children in the COVID-19 era. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020 jun. 1;137(4). p. 325-327. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646750/>. DOI: 10.1016/j.anorl.2020.06.001.

78. DESCOBERTA UMA NOVA PORTA DE ENTRADA DO NOVO CORONAVÍRUS NAS CÉLULAS. QUAL A IMPORTÂNCIA DISSO?

Enviado em 26/10/2020

Desde o começo deste ano sabe-se que o novo coronavírus (SARS-CoV-2) entra nas células humanas ligando-se a um receptor que fica na sua superfície chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, que vem das letras iniciais do nome em inglês). A entrada do vírus nas células é facilitada por uma enzima denominada serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2). Sabe-se agora que uma outra proteína, o receptor de neuropilina-1 (NRP1) é uma porta de entrada alternativa para a entrada do SARS-CoV-2 nas células.

Essa informação se tornou conhecida no dia 20 de outubro de 2020, pela publicação pela revista *Science* de dois artigos que foram produto do trabalho de duas equipes que trabalharam independentemente uma da outra e que envolveram, cada uma delas, cientistas de vários países. Os primeiros autores desses artigos foram James Daly, da Universidade de Bristol, no Reino Unido [1], e Ludovico Cantuti-Castelvetri, da Universidade Técnica de Munique, na Alemanha [2]. O conteúdo desses artigos foi divulgado no dia 23 de outubro, de maneira mais simplificada para entendimento de não especialistas, por Rajesh Khanna e Aubin Moutal, no site *The Conversation* [3], e por Mike McRae, no site *ScienceAlert* [4].

O novo coronavírus é constituído por material genético (RNA) encapsulado por uma membrana, na superfície externa da qual existe grande quantidade de uma proteína S (de *spike*, espícula) que dá ao vírus sua aparência característica de uma coroa. Essa proteína desempenha um papel primordial para a entrada do vírus nas células, pois é ela que reconhece o receptor ACE2 e interage com ele. A novidade descrita nos estudos publicados na *Science* é que a NRP1 é um receptor secundário também contactado pela proteína S, que auxilia o coronavírus a se ligar às células, e facilita a sua entrada nas mesmas, onde ele se replica. Uma imagem usada no artigo de McRae é de que se o receptor ACE2 for considerado uma fechadura para a entrada do vírus na célula, então a NRP1 seria o fator que leva o vírus até a porta. Como o receptor ACE2 é pouco expresso na maioria das células, essa facilitação é importante.

Há um vídeo da Universidade de Bristol (“Neuropilin-1 drives SARS-CoV-2 infectivity”; <https://www.youtube.com/watch?v=9JxnRJINn-o>), com cerca de quatro minutos e meio de duração, que vale a pena ser visto, pois tem animações que explicam de forma muito didática a interação entre proteína S e receptores ACE2 e NRP1 para a entrada do SARS-CoV-2 na célula. A interação entre a proteína S e a NRP1 pode ser comparada a uma mão estendida pela NRP1, que é agarrada pela proteína S, facilitando a entrada do vírus na célula.

Khanna & Moutal, ambos docentes de Farmacologia na Universidade do Arizona, consideram a descoberta dessa função da NRP1 uma grande surpresa, pois ela era conhecida como tendo papel na resposta a fatores de crescimento importantes para o desenvolvimento tissular, especialmente entre os neurônios. Esses autores chamam atenção para o fato de que a NRP1 pode ser a porta de entrada no sistema nervoso para o SARS-CoV-2. Outro ponto importante é que a NRP1 é uma porta independente de entrada para o SARS-Cov-2 para células humanas que não têm o receptor ACE2, que estão presentes no trato respiratório e são relativamente abundantes nas fossas nasais.

Demonstrou-se experimentalmente que o novo coronavírus também pode infectar as poucas células humanas que não têm a NRP1. As células que têm ambos receptores são mais infecta-

das do que aquelas que têm apenas um deles. Na presença de uma pequena molécula chamada EG00229 ou de anticorpos usados para bloquear a proteína S, um número menor de células foi infectado pelo SARS-CoV-2 no estudo de Daly *et al*, enquanto no estudo de Cantuti-Castelvetri *et al* o bloqueio de uma região da NRP1 por um anticorpo mostrou que o novo coronavírus não infectou as células.

Os achados desses estudos podem ter implicação para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Pode ser importante que a região da proteína S que se liga à NRP1 seja alvo dessas vacinas. Também abrem espaço para o teste de novas moléculas desenhadas para interromper a conexão entre o SARS-CoV-2 e a NRP1, e que possam ser usadas para o tratamento da COVID-19.

Uma outra hipótese de interesse é que como vários outros vírus, inclusive Ebola, HIV-1 e algumas cepas virulentas de influenza aviária, compartilham a sequência de assinatura da proteína, a NRP1 pode ser um mediador para a entrada nas células de vários desses vírus. Muitas novidades devem estar para vir.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Uma atualização sobre o papel da neuropilina-1 na COVID-19 foi publicada *online* na revista *PLoS Pathogens* [5]. Nela são discutidos, entre outras coisas, a possível disseminação do SARS-CoV-2 para o sistema nervoso central pelo nervo olfatório, a expressão de NRP-1 RNA nos pulmões nas formas graves da COVID-19, e a possibilidade de a neuropilina-1 servir como alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- [1] Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, *et al*. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020 out. 20;370(6518). p. 861-865. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd3072>. DOI: 10.1126/science.abd3072.
- [2] Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, *et al*. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020 out. 20. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/19/science.abd2985> DOI: 10.1126/science.abd2985.
- [3] Khanna R, Moutal A. A second pathway into cells for SARS-CoV-2: new understanding of the neuropilin-1 protein could speed vaccine research. *The Conversation*. 2020 out. 23. Disponível em: <https://theconversation.com/a-second-pathway-into-cells-for-sars-cov-2-new-understanding-of-the-neuropilin-1-protein-could-speed-vaccine-research-148497>.
- [4] McRae M. Researchers discover a second 'key' that makes the new coronavirus so infectious. *Science Alert*. 2020 out. 23. Disponível em: <https://www.sciencealert.com/a-second-key-used-by-sars-cov-2-to-enter-cells-could-explain-why-it-s-so-infectious>.
- [5] Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, Ammon KA, Liu AE, Raja A. The role of neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathogens*. 2021 jan. 4;17(1). Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009153>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009153>.

79. VIGILÂNCIA DE EFLUENTES PODE SER ÚTIL PARA IDENTIFICAÇÃO RÁPIDA DO SARS-COV-2 EM ESCOLAS

Enviado em 03/11/2020

Uma das medidas adotadas em grande parte do mundo para conter a pandemia de COVID-19 foi o fechamento das escolas, com o objetivo de interromper a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) entre estudantes e seus familiares e outras pessoas dentro de seus domicílios. A importância de escolares na transmissão da gripe é bem documentada, mas no caso da COVID-19 isso ainda não está claro, tanto em termos de duração do período de incubação como na prevalência de assintomáticos na faixa etária pediátrica. Pelo menos um estudo indica que, acima dos dez anos de idade, crianças e adolescentes transmitem o novo coronavírus tão bem quanto adultos, o que implicaria num papel importante dessa faixa etária na transmissão intradomiciliar desse vírus, mas outros estudos não indicam ser importante a transmissão de crianças para adultos.

A vigilância da COVID-19 com foco na identificação e testagem de indivíduos sintomáticos deixa de fora as pessoas sem sintomas e pré-sintomáticas, que podem representar por volta de 50 por cento dos casos da doença. Já a testagem em massa da população é uma abordagem dificultada pelo seu custo, necessidade de equipamentos e insumos, e complexidade para implementação. Uma alternativa que já vem sendo adotada em vários países é a vigilância de efluentes, que consiste no monitoramento da presença do novo coronavírus em redes de esgoto objetivando a identificação precoce de surtos locais, e que serve de alerta e indica onde e em quem testes para diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 devem ser priorizados. Francis Hassard e colaboradores britânicos, em comentário publicado no *Lancet Microbe*, discutem o uso dessa abordagem para a vigilância da COVID-19 em escolas, que passam a ser foco das atenções com a volta às aulas [1].

O monitoramento de efluentes na entrada de uma estação de tratamento de esgoto não permite a identificação com facilidade de grupos de pessoas, o que limita o seu valor para o controle da COVID-19 em uma população. A vigilância de efluentes de áreas menores, até mesmo de edifícios, permite o chamado rastreamento próximo à origem (*near-source tracking*, NST) quando usado em combinação com testagem clínica direcionada, que pode ser uma forma eficiente de detecção de grupos de casos ou mesmo de casos individuais, e vem sendo adotada nos Estados Unidos, Estônia, Finlândia, França, Singapura e Reino Unido, entre outros países. Essa abordagem pode ser muito útil para a vigilância da COVID-19 em hospitais, unidades prisionais, casas de repouso, fábricas e escolas. Segundo Hassard *et al*, embora a epidemiologia de efluentes não substitua a testagem individual de pessoas para o SARS-CoV-2, a vigilância de efluentes em diferentes níveis, de edifícios a coletores gerais (*sewershed*, ponto de convergência da drenagem de efluentes de diversas procedências), pode permitir a identificação precoce de surtos locais de COVID-19 pela testagem de casos assintomáticos e pré-sintomáticos.

De acordo com os autores, a experiência de cerca de um mês após a volta às aulas (no hemisfério norte significando o início de um novo ano escolar) na maioria dos países é de que à medida que aumentam os casos na comunidade aumenta o número de crianças infectadas. Epidemiologia baseada em efluentes usando o NST permite aos profissionais de vigilância epidemiológica detectar portadores do SARS-CoV-2, inclusive crianças, nas escolas, e intervir de forma a diminuir a propagação da doença e permitir a continuidade das atividades de ensino. Hassard *et al* consideram essa estratégia como uma primeira linha de defesa para populações

de alto risco e que pode ser vista como um avanço da vigilância de doenças que terá espaço mesmo após o fim da pandemia.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Rastreamento próximo à origem (*near-source tracking*) para detecção precoce de casos ou surtos de COVID-19 em casas de repouso em Valência, na Espanha, é discutido em carta ao editor da revista *Clinical Microbiology and Infection*, publicada *online* em 15 de fevereiro de 2021 [2].

REFERÊNCIAS

[1] Hassard F, Lundy L, Singer AC, Grimsley J, Di Cesare M. Innovation in wastewater near-source tracking for rapid identification of COVID-19 in schools. *The Lancet Microbe*. 2020 out. 30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30193-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30193-2).

[2] Davó L, Seguí R, Botija P, Beltrán MJ, Albert E, Torres I, *et al.* Early detection of SARS-CoV-2 infection cases or outbreaks at nursing homes by targeted wastewater tracking. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 fev. 15;27(7). p. 1061-1063. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601008/>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.003>.

80. PRODUTOS SANITIZANTES FALSIFICADOS TÊM SIDO UM PROBLEMA NA ÁFRICA DO SUL DURANTE A PANDEMIA

Enviado em 05/11/2020

Uma das inúmeras consequências da pandemia de COVID-19 no dia a dia das pessoas por todo o mundo foi a grande procura por itens como produtos de limpeza e sanitizantes como álcool em gel. Na África do Sul isso também foi observado, como relatam Lise Korsten e Willeke de Bruin, da Universidade de Pretória, em artigo publicado na edição africana do site *The Conversation*, no qual discutem o problema da falsificação de produtos sanitizantes naquele país durante a pandemia [1].

Segundo as autoras, produtores locais de matérias-primas para produtos sanitizantes para as mãos tiveram um aumento de demanda de 400 por cento, e os fornecedores não conseguiram dar conta de atender pedidos de centenas de milhares de litros que surgiram de uma hora para outra. Como em outras partes do mundo as autoridades locais adotaram políticas temporárias que permitiram a produção de sanitizantes para mãos por companhias que não tinham autorização para tal, como é o caso de destilarias de bebidas alcoólicas que passaram a fabricar esses produtos.

Autorizações foram dadas a toque de caixa para companhias não especializadas atender às demandas por esses produtos por parte do governo. Isso, de acordo com Korsten & de Bruin, também abriu as portas para a exploração (aumento de preços) e a corrupção. Uma preocupação óbvia que surge em situações como esta é a de problemas de segurança ligados a esses produtos sanitizantes, e as autoras são críticas quanto à implementação na África do Sul de medidas que assegurassem que esses produtos são seguros.

A lavagem de mãos a intervalos regulares é considerada como essencial na prevenção da transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2), e os produtos sanitizantes para mãos são uma alternativa prática quando água e sabão não estão ao alcance imediato. Esses produtos têm ação viricida contra o SARS-CoV-2 porque rompem a camada lipídica que envolve esse vírus. Com base em sua atividade antimicrobiana rápida e efetiva, esses produtos devem conter álcool na concentração de pelo menos 70%, segundo recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Também de acordo com a OMS devem ser usados o álcool etílico (etanol) ou o álcool isopropílico (2-propanol) como ingredientes ativos, além dos seguintes ingredientes inativos: água, como diluente, glicerol (glicerina), para proteção da pele contra o ressecamento, e peróxido de hidrogênio (água oxigenada), para inativação de esporos de bactérias que contaminem a solução. Não se recomenda a adição de perfumes ou corantes, pelo risco de reações alérgicas. O Departamento Australiano de Saúde recomenda que sanitizantes para mãos não contenham quaisquer ingredientes ativos ou inativos, incluindo corantes, aromatizantes e emolientes (substâncias que amaciam e suavizam a pele).

Segundo Korsten & de Bruin, fiscalizar que essas condições sejam cumpridas não está sendo feito como se deveria na África do Sul.

As autoras destacam a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) como a líder na identificação de produtos fora das especificações. Segundo elas, até o início de outubro mais de 200 produtos foram recolhidos por aquela agência, seja por conter uma quantidade menor de álcool do que a requerida ou por conter metanol ou 1-propanol ou invés de etanol ou álcool isopropílico. O metanol, que é um álcool mais barato, se usado repetidamente como sa-

nitizante para mãos pode ser absorvido e causar toxicidade crônica, alucinações e mesmo a morte, em casos extremos. É mais perigoso ainda se ingerido, e o mesmo ocorre com o 1-propanol, de forma que não é aceitável que ambos sejam utilizados como sanitizantes para mãos.

Vários outros países têm detectado outras substâncias em sanitizantes para mãos que também podem causar toxicidade aguda ou crônica, como é o caso do glutaraldeído e do etil acetato. Autoridades sanitárias de vários países detectaram produtos com concentrações alcoólicas menores do que 70%, um deles, Zâmbia, tendo recolhido produtos fabricados na África do Sul. Na África do Sul, no mês de maio, um laboratório analisou 11 produtos sanitizantes para mãos comprados na cidade de Pietermaritzburg, e verificou que dois deles continham 1-propanol, e quatro tinham concentrações entre 46% e 67%, ou seja, abaixo dos 70% que deveriam ter.

De acordo com Korsten & de Bruin, nenhum sanitizante para mãos havia sido recolhido pelas autoridades sanitárias sul-africanas até a redação de seu artigo. Também não há, segundo elas, regulação no país sobre sanitizantes para uso domiciliar. Espera-se que as companhias se adequem voluntariamente a um padrão nacional, o que as autoras consideram insuficiente e inadequado.

As autoras enumeram uma série de medidas a serem tomadas, que elas consideram urgentes. A primeira delas seria uma padronização da etiquetagem, a ser tornada obrigatória, e que indique em cada frasco de sanitizante para mãos: o conteúdo alcoólico (de pelo menos 70%), lista dos ingredientes ativos e inativos, com informações sobre efeitos adversos que possam causar, instruções para uso, advertências obrigatórias, número do lote, prazo de validade, e endereço do fabricante. Em segundo lugar, deveriam ser lançados programas alertando para técnicas corretas de higiene das mãos e sobre o uso, estocagem e efetividade dos sanitizantes para mãos. Produtos em desacordo com as especificações ou com etiquetagem incorreta não deveriam poder ser colocados à venda nem fornecidos para uso em locais públicos. Uma força-tarefa nacional deveria ser estabelecida para investigar a adequação dos produtores e produtos às normas. Também seria necessária uma regulação mais efetiva da importação de matérias-primas usadas na fabricação de sanitizantes para mãos, e um monitoramento melhor dos produtos exportados para os países vizinhos. Por fim, Korsten & de Bruin clamam que inspetores de saúde ambiental devam ser inclementes em rastrear produtos falsificados, confiscá-los e destruí-los.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Falsificação de produtos sanitizantes certamente não é um problema só da África do Sul. Uma simples busca pela internet revela dezenas de matérias sobre ao assunto, de várias partes do mundo. Uma delas, divulgada no Reino Unido em dezembro de 2020, identificou que 3 sanitizantes para mãos de 18 examinados tinham muito menos álcool do que o indicado. Todos eles haviam sido comprados *online* [2].

REFERÊNCIAS

[1] Korsten L, Bruin W. South Africans aren't being protected from fake sanitisers: what needs to be done. *The Conversation*, 2020 out. 20. Disponível: <https://theconversation.com/south-africans-arent-being-protected-from-fake-sanitisers-what-needs-to-be-done-148128>.

[2] Fox H. Hand sanitiser gels sold online fail Which? Tests. *News*. 2020 dez. 4. Disponível em: <https://www.which.co.uk/news/2020/12/hand-sanitisers-sold-online-fail-which-tests/>.

81. TRATAMENTO DA COVID-19 COM FÁRMACOS RECICLADOS

Enviado em 11/11/2020

Desde o início da pandemia de COVID-19 temos tido notícias de estudos sobre a eficácia de medicamentos que já existem no mercado para o tratamento de uma doença que foi reconhecida há menos de um ano. Mais do que isso, tem havido o uso de vários desses medicamentos mesmo sem recomendação médica, mas também por orientação de profissionais sem o respaldo de resultados de ensaios clínicos. Exemplos conhecidos são o da hidroxicloroquina e cloroquina, em muitos países do mundo, e da ivermectina e da nitazoxanida, mais no Brasil. Mas como seria possível se tratar uma doença infecciosa nova, causada por um vírus, com medicamentos antigos, que nem são aprovados e usados na prática para tratar de doenças virais? Esse é o assunto discutido por María del Carmen Fernández Alonso, investigadora do *Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas*, de Madri, em artigo publicado em 29 de outubro na edição espanhola do *site The Conversation* [1].

Desde o início da pandemia de COVID-19 temos tido notícias de estudos sobre a eficácia de medicamentos que já existem no mercado para o tratamento de uma doença que foi reconhecida há menos de um ano. Mais do que isso, tem havido o uso de vários desses medicamentos mesmo sem recomendação médica, mas também por orientação de profissionais sem o respaldo de resultados de ensaios clínicos. Exemplos conhecidos são o da hidroxicloroquina e cloroquina, em muitos países do mundo, e da ivermectina e da nitazoxanida, mais no Brasil. Mas como seria possível se tratar uma doença infecciosa nova, causada por um vírus, com medicamentos antigos, que nem são aprovados e usados na prática para tratar de doenças virais? Esse é o assunto discutido por María del Carmen Fernández Alonso, investigadora do Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, de Madri, em artigo publicado em 29 de outubro na edição espanhola do *site The Conversation* [1].

Essa estratégia alternativa se justifica pelos altíssimos custos para se conseguir colocar no mercado um medicamento novo desenvolvido a partir da bancada de laboratório, e pelo tempo gasto para isso, que gira em torno de dez anos. Sem contar que a taxa de êxito é de cerca de 12%, e muito menor para enfermidades mais complexas e mal conhecidas como a doença de Alzheimer.

A autora cita Sir James W. Black, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1988, que teria dito que “a forma mais eficiente de se descobrir um novo fármaco é se começar com um velho”. Como diz ela, pode ser possível, com grande economia de tempo e dinheiro, aproveitar os conhecimentos obtidos durante o desenvolvimento e investigação clínica de medicamentos que chegaram ao mercado, ou que trilharam parte do caminho mesmo sem ter chegado ao final, e explorar seu potencial para outras indicações terapêuticas. A chance de insucesso quando se segue esse caminho é menor, porque a segurança do fármaco em estudos em animais e nas fases iniciais de ensaios clínicos já estará demonstrada, portanto parte-se já de uma fase adiantada do desenvolvimento, que são os estudos clínicos para avaliação de eficácia.

O chamado reposicionamento de fármacos é, de acordo com Fernández, uma boa estratégia para a busca de soluções terapêuticas para doenças raras e doenças emergentes, que são áreas complexas e requerem que sejam resolvidas da forma o mais rápido possível. É esse o caso da pandemia de COVID-19, doença que na maior parte das vezes cursa com quadro clínico leve autolimitado, ou pode ser mesmo assintomática, mas que pode levar a formas graves que exigem hospitalização, por vezes terapia intensiva, e podem ser fatais, e para a qual não

se conhecia medicamento efetivo por ser uma doença nova. A autora cita que na Espanha 76,9% dos ensaios clínicos aprovados para tratamento da COVID-19 dizem respeito a reposicionamento de fármacos. O ensaio clínico *Solidarity*, lançado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é um dos maiores ensaios clínicos randomizados internacionais, que tem avaliado o efeito de fármacos já existentes no mercado comparado com o tratamento convencional em três desfechos importantes da COVID-19: mortalidade, necessidade de ventilação assistida, e duração da hospitalização.

Enquanto o reposicionamento de alguns fármacos tem sido avaliado de forma apropriada por ensaios clínicos controlados randomizados, na prática sobram exemplos do uso de medicamentos de suposta efetividade por seu efeito inibitório *in vitro* sobre o novo coronavírus (SARS-CoV-2), como no caso da ivermectina, efeitos em animais ou em estudos não controlados e mal desenhados. Há ainda os casos extremos, que fogem ao tema de reposicionamento de fármacos propriamente dito, mas que ainda assim são mencionados por Fernández. Cita ela a comercialização ilegal e uso para tratamento da COVID-19 de supostas soluções milagrosas como a MMS (*Miracle Mineral Solution*, que consiste em clorito de sódio a 28% e ativador à base de ácido clorídrico a 4%, produzidos para o tratamento e desinfecção de água); a ingestão de metanol, que levou a centenas de óbitos no Irã; e a ingestão por um casal de um parasiticida para peixes que continha fosfato de cloroquina, que levou ao óbito um homem nos Estados Unidos.

A autora menciona o caso da hidroxicloroquina, cujo uso foi promovido pelos governantes de alguns países a partir de resultados aparentemente favoráveis de seu uso no tratamento da COVID-19 obtidos, segundo ela, em um estudo sem grupo controle e com viés na seleção dos pacientes.

Fernández comenta de forma favorável o ensaio clínico *Solidarity*, cujos resultados preliminares, divulgados em 15 de outubro, com base no acompanhamento de 11266 pacientes adultos com COVID-19 em 30 países, foram de que os fármacos estudados (remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon) não mostraram efeito favorável sobre a mortalidade, uso de ventilação mecânica, e duração da hospitalização. No caso do remdesivir, medicamento originalmente desenvolvido para o tratamento de Ebola, a autora relata que houve reação de parte da comunidade científica, que criticou a metodologia do ensaio clínico *Solidarity*, e que considerou mais confiáveis os resultados do ensaio clínico fase 3 patrocinado pelo fabricante do fármaco, publicado na prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*. Esse estudo mostrou uma recuperação mais rápida (medida pelo tempo de hospitalização) de 5 dias nos pacientes tratados com remdesivir do que no grupo placebo. Foi ele que deu suporte a que a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovasse o uso do remdesivir para tratamento de adultos e de crianças acima de 12 anos (com peso de pelo menos 40 Kg) hospitalizados com COVID-19.

Para Fernández a pandemia de COVID-19 acelerou os mecanismos de produção e procura de medicamentos, e houve e continua a haver uma clara busca da estratégia do reposicionamento de fármacos. Segundo ela, a premência de se encontrar soluções que permitam o retorno à normalidade pré-pandêmica não deve flexibilizar, pelas autoridades e profissionais de saúde, a adoção de critérios rigorosos de demonstração de eficácia e segurança dos fármacos reposicionados, o que é imprescindível para o seu sucesso.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Publicado em 25 de janeiro de 2021, pouco mais de um ano depois do início da pandemia de COVID-19, um artigo reflete sobre os – até agora – tímidos resultados do reaproveitamento de drogas já existentes para o tratamento da COVID-19 [2].

REFERÊNCIAS

[1] Fernández Alonso MC. ¿Se puede tratar la covid-19 'reciclando' fármacos ya conocidos? *The Conversation*. 2020 out. 29. Disponível em: <https://theconversation.com/se-puede-tratar-la-covid-19-reciclando-farmacos-ya-conocidos-148464>.

[2] Halford B. Is drug repurposing worth the effort? *Chemical & Engineering News*. 2021 jan. 25;99(3). Disponível em: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/Is-drug-repurposing-worth-the-effort/99/i3>.

82. O USO DE MÁSCARA DIMINUI OS NÍVEIS DE OXIGÊNIO E AUMENTA OS DE GÁS CARBÔNICO NO SANGUE?

Enviado em 13/11/2020

O uso de máscaras faciais, mesmo as feitas em casa, tem mostrado efeito protetor à transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e vem sendo promovido por grande parte das autoridades de saúde, mundialmente, como uma medida importante a ser adotada pela população durante a pandemia de COVID-19. Entre o público em geral a aceitação do uso de máscaras não tem sido, contudo, unânime e, além da queixa quanto a seu desconforto, e do ceticismo quanto à sua efetividade, há questionamentos sobre a sua segurança. Nesse ponto, as preocupações apontadas são quanto ao suposto risco de hipoxemia (diminuição dos níveis de oxigênio no sangue) e de hipercapnia (aumento dos níveis de gás carbônico – CO_2 – no sangue), que seria provocada por reinalação do CO_2 expirado. Há diversos vídeos divulgados pelas redes sociais que alegam “provar” que isso acontece e que, muito embora desmentidos como *fake news*, permanecem criando dúvidas em quem os assiste.

Rajesh Samannan, do Jackson Memorial Hospital, em Miami, e colaboradores ligados à Miller School of Medicine, da Universidade de Miami, publicaram recentemente na revista *Annals of the American Thoracic Society* um estudo em que eles avaliaram se ocorriam anormalidades ligadas à troca de gases em pessoas com e sem disfunção pulmonar em uso de máscaras cirúrgicas [1].

Os autores mediram os valores de CO_2 no final da expiração (*end-tidal* CO_2 – ETCO_2) e a saturação de oxigênio (SpO_2) antes e depois do uso de uma máscara cirúrgica em 15 médicos (60% do sexo masculino, com média de idade de $31,1 \pm 1,9$ anos) sem doença pulmonar, e em 15 veteranos (das Forças Armadas norte-americanas) com formas avançadas de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC (todos do sexo masculino, com média de idade de $71,6 \pm 8,7$ anos, e volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF_1 de $44,0 \pm 22,2\%$). Os pacientes com DPOC foram recrutados em um laboratório de função pulmonar. Eles tinham que fazer, como parte de uma avaliação que estava em curso independentemente do estudo, uma caminhada de 6 minutos, que por ser feita durante a pandemia exigia o uso de uma máscara cirúrgica. Antes e imediatamente após a caminhada foi realizada uma gasometria arterial. Tudo isso foi feito para ajudar na decisão sobre a necessidade de uso prolongado de oxigênio pelos pacientes.

Nos participantes sadios SpO_2 e ETCO_2 foram determinados na linha de base, com os participantes sem máscara, respirando ar ambiente, e aos 5 e 30 minutos, em repouso, usando máscara. Nos pacientes com DPOC, SpO_2 e ETCO_2 foram determinados, na linha de base, também com os participantes sem máscara, respirando ar ambiente; aos 5 minutos, em repouso, com máscara; aos 30 minutos, com máscara, antes da caminhada de 6 minutos; e com máscara, depois da caminhada. Aos 5 e 30 minutos não foram notadas maiores alterações no ETCO_2 e na SpO_2 nem nos pacientes nem nos participantes sadios. Depois da caminhada de 6 minutos houve uma queda na oxigenação nos pacientes com DPOC, o que já era esperado, sendo que dois deles necessitaram suplementação de oxigênio. Contudo, os pacientes com DPOC, como grupo, não apresentaram alterações importantes nas medidas das trocas gasosas após a caminhada de 6 minutos com máscara, particularmente no que diz respeito à retenção de CO_2 .

Segundo os autores, em que pese não terem sido realizadas medidas de alteração de volume corrente e volume minuto, os achados deste estudo foram de que o uso de máscaras não afetou de forma relevante as trocas gasosas, mesmo nos pacientes que apresentavam disfunção pulmonar grave. Esses resultados estão de acordo com os de um estudo anterior, conduzido em

20 voluntários sadios que realizaram trabalho de moderada intensidade por uma hora, usando máscara. De acordo com Samannan *et al* muitas pessoas de fato sentem um desconforto quando usam máscara, que seria explicado por reações neurológicas (impulsos aferentes aumentados da área da face altamente sensível ao calor coberta pela máscara, ou pela temperatura aumentada do ar inspirado), ou fenômenos psicológicos como ansiedade e claustrofobia associados a uma percepção de dificuldade de respirar. Vale mencionar que esses resultados verificados com máscaras cirúrgicas não são os mesmos observados com o uso de máscaras N95, quando a pressão parcial de CO₂ (pCO₂) pode aumentar mesmo em pessoas saudáveis, muito embora sem maiores consequências práticas.

Samannan *et al* consideram convincentes os resultados desse estudo, que mostrou que mesmo pacientes com formas avançadas de DPOC, que têm uma tendência à retenção de CO₂, não apresentaram aumento relevante do PCO₂ após sua caminhada com uso de máscara cirúrgica, muito embora tenham apresentado uma pequena queda na pressão parcial de O₂, já esperada, e que era a razão pela qual estavam fazendo o teste. Não pôde ser feita comparação com esses pacientes caminhando os 6 minutos sem máscara, porque isso não foi autorizado pelo laboratório onde foi realizado o estudo.

É preocupante que o desconforto que pode ocorrer com o uso das máscaras seja erroneamente atribuído a um suposto risco causado por ele, o que pode desencorajar o emprego de uma medida comprovadamente efetiva sobre a transmissão do SARS-CoV-2 e de outras doenças de transmissão respiratória. Consideram os autores que os achados de seu estudo podem contribuir para que se reduza o medo infundado do uso de máscaras por parte da população. Embora o estudo só tenha incluído homens no grupo de pacientes com DPOC, não há razão plausível para se pensar que os resultados seriam diferentes em mulheres.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

E quanto às crianças? Em uma coorte de 47 crianças pequenas italianas divididas em dois grupos, um de crianças de até 24 meses, e outro de >24 a 144 meses, foram avaliadas alterações em parâmetros respiratórios durante o uso de máscaras cirúrgicas por 30 minutos [2]. Não foram observadas alterações significativas na saturação de oxigênio (SaO₂) ou no dióxido de carbono expirado (PETCO₂) em nenhum dos dois grupos. O estudo foi publicado *online* em 2 de março de 2021.

REFERÊNCIAS

[1] Samannan R, Holt G, Calderon-Cabdelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of face masks on gas exchange in healthy persons and patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020 out 2. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202007-812RL>. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-812RL>.

[2] Lubrano R, Bloise S, Testa A, Marcellino A, Dilillo A, Mallardo S, *et al*. Assessment of respiratory function in infants and young children wearing face masks during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*. 2021 mar. 2;4(3). Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776928>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0414

83. A PERDA DE OLFATO NA COVID-19 JÁ TEM EXPLICAÇÃO – PELOS MENOS EM PARTE

Enviado em 20/11/2020

Uma das manifestações clínicas características da COVID-19 é a perda de olfato (anosmia). Estima-se que cerca de 80 por cento das pessoas com essa doença apresentem alteração do olfato, que pode ser acompanhada por alteração ou perda do paladar, tecnicamente chamadas, respectivamente, de disgeusia e ageusia, e por alteração na quimiostesia, que é a sensibilidade a irritantes químicos como a pimenta. Stephani Sutherland, uma neurocientista norte-americana, faz um apanhado do que se conhece atualmente sobre a anosmia na COVID-19, em artigo publicado na revista *Scientific American* em 18 de novembro [1].

Segundo Sutherland, no início da pandemia havia uma preocupação de que a anosmia na COVID-19 pudesse indicar que o novo coronavírus poderia chegar ao cérebro pelo nariz, o que poderia trazer consequências graves do ponto de vista neurológico. Por esta hipótese o SARS-CoV-2 chegaria lá pelos neurônios olfativos, que são sensíveis aos odores no ar e transmitem esses sinais ao cérebro. Estudos realizados até o momento sugerem que isso provavelmente não ocorre, pois parece que o dano se dá na realidade no epitélio nasal, que é a camada de células responsável por registrar os odores, envolvendo células de sustentação e células-tronco, e não os neurônios diretamente.

A entrada do novo coronavírus (SARS-CoV-2) nas células se dá pela ligação da proteína S (de *spike*, espícula) a receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), que ficam na sua superfície. Os neurônios olfativos não têm esses receptores, o que não é o caso das células de sustentação, que têm muitos. De acordo com Sutherland, essas células mantêm um delicado equilíbrio iônico no muco de que os neurônios dependem para enviar sinais para o cérebro. Se esse equilíbrio é rompido a sinalização neuronal pode ser interrompida, e em consequência o olfato. As células de sustentação também dão apoio físico e metabólico necessários para os cílios dos neurônios olfativos, onde os receptores que detectam os odores se concentram. A lesão desses cílios leva à perda do olfato.

O artigo cita um estudo francês realizado em hamsters infectados experimentalmente pelo SARS-CoV-2 por via nasal. Dois dias após a infecção metade das células de sustentação estavam infectadas, enquanto não se observou infecção dos neurônios mesmo depois de duas semanas. Embora os neurônios não fossem infectados, seus cílios desapareceram. Sem os cílios não há receptores de cheiro, portanto não há capacidade de detecção de odores. Assim se explica a perda do olfato, mas não esclarece se o dano se dá pelo vírus ou é mediado por células imunes. Os achados de anosmia, tão comuns nos casos de COVID-19, não são observados em outras doenças causadas por vírus. O mesmo grupo francês já havia demonstrado, anteriormente, que as células de sustentação são raramente infectadas por outros vírus respiratórios. A alteração do olfato, que pode ocorrer em pacientes infectados por esses outros vírus, se explica pela congestão nasal, que aliás não é frequente na COVID-19.

Pelo descrito acima vê-se que já se conhece algo sobre o porquê da ocorrência da anosmia nos pacientes com COVID-19, mas o mesmo não ocorre para a perda de paladar. As células que contêm receptores de paladar que detectam substâncias na saliva e enviam sinais para o cérebro não contêm receptores ACE2, portanto não devem se infectar pelo novo coronavírus. Células de sustentação, porém, têm esses receptores, o que pode sugerir que tenham algum papel na disgeusia. Sutherland explica que embora o gosto possa parecer afetado quando há anosmia,

isso pode ocorrer porque os odores são um componente importante do sabor, mas há muitas pessoas com COVID-19 que desenvolvem inequivocamente ageusia e não conseguem distinguir o doce do salgado. Já não existe explicação para a perda da sensação química, como o ardor associado com a pimenta ou a sensação refrescante da hortelã, que tem sido muito pouco estudada. Vale lembrar que essas sensações não fazem parte do paladar e são, na verdade, transmitidas por neurônios sensitivos, alguns dos quais contêm receptores ACE2.

O epitélio olfativo tem a capacidade de se regenerar, e por isso a anosmia é quase sempre reversível. Na maioria dos pacientes ela se instala subitamente, e a recuperação é rápida, mas em uma pequena parte deles a perda de olfato é persistente e a recuperação, lenta. Perder o olfato implica em riscos para a saúde. Uma rinologista entrevistada no artigo dá como exemplos o consumo de alimentos deteriorados e a impossibilidade da pessoa se dar conta de um vazamento de gás como situações de risco até de morte.

Nos casos de recuperação lenta de pacientes com anosmia e ageusia pode surgir uma manifestação chamada de parosmia, que é uma variação do sentido do olfato exemplificada no artigo pelo depoimento de uma mulher na qual os gostos mais básicos (doce, salgado, azedo) retornaram, mas sem que estivessem presentes nuances no sabor, que vêm dos aromas dos alimentos. Essa paciente passou de uma situação em que tudo o que ela comia tinha gosto de gelo e papelão, para outra em que chocolate, por exemplo, parecia borracha doce, segundo descrições dela mesma. Quando ela voltou a sentir odores, depois de cinco meses de convalescença, eles pareciam todos desagradáveis e distorcidos. Segundo Sutherland, a parosmia ocorre quando células-tronco que se desenvolvem em neurônios no nariz estendem seus axônios através de pequenos orifícios na base do crânio para se conectar com o bulbo olfatório, que fica no cérebro. Os axônios podem se conectar no local incorreto, o que explicaria o distúrbio olfativo, mas isso pode se corrigir com o tempo.

A incerteza quanto à recuperação e ao tempo que ela vai levar incomoda bastante esses pacientes. Na perda de olfato que pode ocorrer após a gripe, há uma probabilidade de recuperação espontânea entre 30 a 50 por cento em até seis meses., mas há relatos de casos extremos em que ela só ocorreu dois anos depois. Passado esse tempo, a chance de recuperação pode ser considerada mínima. Um tratamento que se mostrou efetivo em pacientes com anosmia pós-influenza de mais de seis meses de duração é a irrigação dos seios paranasais com budesonida, um esteróide tópico. Está sendo estudado um tratamento com plasma rico em plaquetas, que tem sido usado em certos tipos de lesões neurológicas. Os resultados do tratamento desses casos de duração prolongada costumam ser apenas parciais.

A anosmia pós-viral tem sido apontada como possível fator de risco, ou indicador, para o futuro aparecimento de doenças neurodegenerativas. Cita-se o achado de que a prevalência de doença de Parkinson teria aumentado após a pandemia de gripe de 1919. Mas, segundo uma especialista entrevistada por Sutherland, é improvável que haja uma relação causal entre anosmia induzida por viroses e doenças degenerativas.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A presença de anosmia tem se mostrado um fator protetor contra formas graves de COVID-19 [2]. Nesse estudo, publicado *online* em 24 de julho de 2020, a presença de anosmia, em comparação com ausência desse sintoma, esteve associada com significativamente menos hospitalizações, necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva, intubação, e síndrome do desconforto respiratório.

REFERÊNCIAS

[1] Sutherland S. Mysteries of COVID-19 smell loss finally yield some answers. *Scientific American*. 2020 nov. 18. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/mysteries-of-covid-smell-loss-finally-yield-some-answers1/>.

[2] Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, Bishehsari F, Mahdavinia M, *et al.* Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 jul. 24;125(4): p. 481-493. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717301/>. DOI: 10.1016/j.anai.2020.07.023.

84. O MÉDICO INGLÊS E O “TESTE DA MÃE”. OU, COMO CONVENCER AS PESSOAS A TOMAR A VACINA CONTRA A COVID-19 QUANDO ELA ESTIVER DISPONÍVEL

Enviado em 23/11/2020

As vacinas que, não faz tanto tempo assim, eram unanimidade nacional, no mundo polarizado de hoje também foram politizadas e passaram a ser objeto de polêmicas. Depois do início da pandemia de COVID-19 várias vacinas candidatas à prevenção desta doença vêm sendo desenvolvidas. Embora exista uma grande esperança em seu papel para acelerar o retorno à vida como ela era conhecida até o final de 2019, por outro lado têm surgido dúvidas infundadas, como sobre a qualidade de algumas vacinas unicamente com base em sua procedência, e foi iniciada, no Brasil, uma polêmica desnecessária e fora de tempo sobre a obrigatoriedade da vacinação. Por isso é importante que autoridades de saúde prestem bastante atenção à sua forma de se manifestar sobre as vacinas contra a COVID-19 ora em estudos clínicos, e de promover a vacinação uma vez que pelo menos uma delas se mostre efetiva e segura e passe a ser disponibilizada para a população.

David Comerford, professor de Ciência do Comportamento da Universidade de Stirling, na Escócia, discute, na edição britânica do *site The Conversation*, a importância da comunicação durante a pandemia, defendendo que a forma como uma mensagem é passada pode ser tão importante quanto o seu conteúdo [1]. O autor começa seu artigo com o exemplo da mensagem, muito importante no início da pandemia, de que as pessoas deveriam lavar as mãos por 20 segundos, que foi adequadamente passada para as pessoas como o tempo que se leva para se cantar a música “Parabéns a você” (em inglês) por duas vezes.

O foco do artigo de Comerford foi uma resposta dada pelo *deputy chief medical officer* – segunda mais alta autoridade do Reino Unido na área de saúde –, Jonathan Van Tam, quando perguntado se seria uma das primeiras pessoas naquele país a receber a vacina contra a COVID-19, uma vez aprovada. A pergunta lhe foi feita no intuito de saber se ele considerava seguro ser vacinado. Sua resposta foi de que não seria correto ele estar entre os primeiros por não estar entre as pessoas consideradas prioritárias para ser vacinadas, mas que sua mãe, de 78 anos, estaria nesse grupo, e que ele já lhe teria aconselhado e incentivado para que tomasse a vacina (um vídeo desse trecho da entrevista, de menos de 1 minuto de duração, pode ser visto, em <https://www.youtube.com/watch?v=cFUIKrCT6o8>). Esta recomendação à mãe, Van Tam denomina de *mum test* (“teste da mãe”, não confundir com *mom test*, que se traduz da mesma forma, mas segundo o qual alguém com uma ideia para um empreendimento nunca deve consultar diretamente a mãe se ela aprova ou não, porque ela sempre terá a tendência de ser a favor simplesmente por gostar do filho e querer incentivá-lo).

Segundo Comerford há várias maneiras de se dar uma resposta de forma a tranquilizar o interlocutor. Uma delas, muito usada pelos cientistas, é usar dados estatísticos. Não funciona com muita gente. Há os que simplesmente não entendem estatística, mesmo que elementar. O autor cita um estudo feito em uma amostra representativa da população norte-americana que revelou que 28 por cento dos entrevistados não conseguiu converter corretamente em porcentagem uma situação em que se pegava 20 unidades de um total de 100! Há também o ponto de que mesmo quem compreende estatística nem sempre interpreta os dados de forma independente de suas ideias preconcebidas. O autor dá um exemplo em que a interpretação das estatísticas sobre um produto dermatológico por um grupo de voluntários foi muito mais correta do que as de um estudo sobre controle de armas, assunto mais controverso, no qual as

interpretações sobre os resultados foram muitas vezes influenciadas pelas opiniões dos entrevistados sobre o tema. Comerford também afirma que em vários assuntos as estatísticas funcionam bem como argumentos quando se prega para os convertidos, mas não quando se fala com céticos. No que diz respeito a tentar mudar a opinião dos outros, de acordo com ele, exemplos de casos funcionam melhor do que estatísticas.

Uma resposta alternativa à dada por Van Tam na entrevista seria a de que ele tomaria a vacina. Quanto a ela, Comerford comenta que se demonstrou experimentalmente em vários estudos que médicos recomendam condutas para seus pacientes que eles não adotariam para si mesmos. Em um estudo, foram dadas a médicos norte-americanos as opções de dois tratamentos para o tratamento de casos hipotéticos de influenza aviária. O primeiro resultaria numa taxa de mortalidade um pouco mais elevada do que o outro, mas com menos efeitos adversos, enquanto o segundo levaria a menos mortes e mais efeitos adversos. Segundo Comerford os médicos recomendaram o primeiro tratamento para si mesmos em 63% dos casos, e para os pacientes em 49% das vezes.

Comerford comenta de forma favorável a resposta de Van Tam. De acordo com ele, não só a menção da palavra “mãe” teria evocado associações positivas nos ouvintes, mas também teria dado a eles uma representação clara e inesquecível da segurança da vacina. Para ele, a referência à mãe pode ter várias utilidades práticas. Sabe-se, também a partir de estudos, que as pessoas têm mais facilidade de dizer uma verdade que seja incompleta e enganosa, do que dizer uma inequívoca mentira. O autor dá o exemplo do vendedor que não reluta em afirmar que o custo mais alto do produto que vende se justifica plenamente, com base no fato de que isso seria verdade apenas para um subgrupo de pessoas com determinadas necessidades, mas que teria mais dificuldade de responder afirmativamente se seria esse o produto que ele recomendaria para sua própria mãe.

Para Comerford a resposta de Van Tam revela que as autoridades de saúde britânicas estão sendo cuidadosas com a comunicação, de forma a otimizar a aceitação da vacina quando ela estiver disponível.

Pelo menos por lá!

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O diretor de Emergências em Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), figurinha carimbada nas conferências de imprensa da OMS sobre a pandemia de COVID-19, teve que ter uma conversa com sua mãe de 80 anos, que tinha dúvidas sobre a vacina a que ela teria acesso na Irlanda. O que ele disse à mãe e uma interessante discussão sobre a percepção de que umas vacinas seriam melhores do que outras, e como as autoridades de saúde devem lidar com esse problema, o leitor poderá descobrir pela leitura de um artigo recém-publicado no *website* STAT [2].

REFERÊNCIAS

[1] Comerford D. COVID-19 vaccine: how the ‘mum test’ can help ensure take-up. *The Conversation*. 2020 nov. 13. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-19-vaccine-how-the-mum-test-can-help-ensure-take-up-150009>.

[2] Branswell H. The myth of ‘good’ and ‘bad’ Covid vaccines: why false perceptions overlook facts and could breed resentment. *STAT*. 2021 fev. 17. Disponível em: <https://www.statnews.com/2021/02/17/the-myth-of-good-and-bad-covid-vaccines-why-false-perceptions-overlook-facts-and-could-breed-resentment/>

85. ANTICORPOS CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS NO LEITE MATERNO SUGEREM QUE ALEITAMENTO É SEGURO E PODEM TER POTENCIAL TERAPÊUTICO

Enviado em 24/11/2020

Provavelmente pelo fato de a COVID-19 ser uma causa rara de doença e morte na infância e, particularmente, no período neonatal e nos primeiros meses de vida, pouco se fala sobre a interface entre ela e o aleitamento materno, e sobre o potencial efeito do leite materno em si sobre o novo coronavírus (SARS-CoV-2). Em um artigo publicado no número de novembro de 2020 da revista *iScience*, Alisa Fox, da Icahn School of Medicine at Mount Sinai, em Nova York, e colaboradores da mesma instituição e da Universidade da Califórnia Merced, relatam um estudo sobre anticorpos contra o SARS-CoV-2 no leite materno [1].

Até quando esse artigo estava sendo redigido, 9 de 68 amostras de leite materno testadas obtidas de doadoras infectadas com o novo coronavírus haviam sido positivas para RNA do SARS-CoV-2, embora não tenha sido encontrado vírus capaz de replicação nessas amostras, e nem havido nenhuma evidência de sua transmissão por aleitamento materno. Fox *et al* buscaram caracterizar os tipos e a magnitude de anticorpos contra o SARS-CoV-2 no leite materno em doadoras infectadas por esse vírus, 3 a 4 semanas após a resolução dos sintomas. Os autores testaram amostras de leite materno de 15 doadoras de leite materno residentes em Nova York, recrutadas por meio de mídia social, para anticorpos contra a proteína S (de *spike*, espícula) do SARS-CoV-2. Oito delas eram convalescentes de COVID-19 confirmado laboratorialmente, e sete convalescentes de casos prováveis diagnosticados por critérios clínico-epidemiológicos.

Todas as amostras continham IgA específica contra o SARS-CoV-2, e a maioria delas se ligava ao *receptor-binding domain* (RBD), que é um importante epitopo (determinante antigênico) da proteína S a ser neutralizado. A maior parte da IgA anti-RBD era IgA secretora. Os resultados desse estudo indicam que uma robusta resposta de IgA secretora contra o SARS-CoV-2 no leite materno é esperada em mulheres infectadas por esse vírus. São necessários novos estudos para determinar a funcionalidade desses anticorpos, ou seja, se são neutralizantes. Em caso positivo, existe a possibilidade de eles terem utilidade para prevenir ou mitigar infecções pelo SARS-CoV-2 em crianças pequenas.

Os achados do estudo de Fox *et al* foram objeto de uma matéria publicada *online* na revista de divulgação científica *The Scientist*, em 17 de novembro [2]. Uma coautora daquele estudo, Rebecca Powell, entrevistada na matéria, chama a atenção para os anticorpos secretores. Segundo ela, os linfócitos B que secretam os anticorpos no leite são originários do sistema imune da mucosa intestinal da mãe. Essas células chegam às glândulas mamárias pelo sangue, e lá secretam IgA que sai do tecido mamário para o leite através de proteínas transportadoras conhecidas como componentes secretórios. Elas deixam pedaços de si mesmas que envolvem os anticorpos e os protegem para que não sejam degradados na boca e intestino do bebê. Anticorpos secretores são também encontrados na saliva e secreções mucosas, portanto não são uma especificidade do leite materno, mas são diferentes dos anticorpos circulantes. Essa diferença pode representar uma vantagem quando se pensa em seu potencial terapêutico. Os anticorpos secretores como a IgA podem ser extraídos do leite materno e, por via inalatória, ser levados ao trato respiratório onde podem ser úteis em casos de COVID-19. A proteção que lhes é conferida pelos componentes secretórios permite que os anticorpos permaneçam na mucosa, onde podem combater o vírus.

Há evidências de que anticorpos secretores podem estar presentes no leite materno por meses, o que pode propiciar a sua extração de mulheres que estiverem amamentando por um período prolongado. Uma informação vital, entretanto, ainda está faltando. Não se sabe se esses anticorpos são neutralizantes, embora evidências preliminares indiquem que sim. Segundo a investigadora já há uma empresa interessada em desenvolver a extração de anticorpos do leite materno para fins terapêuticos na COVID-19, que ela vê como tendo um grande potencial.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O andamento desse projeto, que é liderado pela virologista Rebecca Powell, pode ser acompanhado no *website* de seu laboratório na Icahn School of Medicine at Mount Sinai [3]. O grupo de Powell está agora também começando a estudar a resposta de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 no leite materno após vacinação das mães contra a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- [1] Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, *et al.* Robust and specific secretory IgA against SARS-CoV-2 detected in human milk. *iScience*. 2020 nov 20;23(11):101735. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004220309329?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101735>.
- [2] Yeager A. Breastmilk harbors antibodies to SARS-CoV-2. *The Scientist*. 2020 nov. 17. Disponível em: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/breastmilk-harbors-antibodies-to-sars-cov-2-68162>.
- [3] Powell R. Comprehensive assessment of SARS-CoV-2-reactive antibodies in human milk to determine their potential as a COVID-19 therapeutic and as a means to prevent infection of breastfed babies. 2021. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Disponível: <https://labs.icaahn.mssm.edu/rebecca-powell-lab/about-us/>.

86. CONTAR O NÚMERO DE CASOS DE COVID-19 NÃO É PARA PRINCIPIANTES. QUE O DIGA O REINO UNIDO!

Enviado em 25/11/2020

Muita discussão tem havido, principalmente nas redes sociais, sobre a correção das cifras de casos de COVID-19 e, particularmente, de óbitos por esta doença. Alguns defendem que os números subestimam a realidade, outros dizem que eles são inflacionados. Contar casos de doença e número de mortos não é tão simples quanto possa parecer para quem não executa esse trabalho, pois há uma série de fatores que podem dificultar que as informações cheguem com qualidade e oportunamente, de forma que os dados divulgados reflitam o que de fato está ocorrendo.

Veio contribuir para a controvérsia a notícia de que o Reino Unido teria, por uma semana, omitido cerca de 16.000 casos de COVID-19 de um banco de dados oficial por uma questão técnica relativa à planilha eletrônica utilizada. Esse incidente é contado em uma matéria de autoria de Courtney Linder, publicada em 6 de outubro na revista de divulgação científica norte-americana *Popular Mechanics*, cujo título original explica que a perda dos casos se deu porque o Reino Unido (ou o responsável por isso naquele país) não sabia direito trabalhar com Microsoft Excel, o nome da dita planilha [1]. O subtítulo do artigo insinua que esse alguém teria dormido na aula de Contabilidade Básica.

O fato ocorreu entre 25 de setembro e 2 de outubro, período durante o qual o número divulgado de casos de COVID-19 no Reino Unido foi bastante incorreto. Segundo a *Public Health England* (PHE), agência governamental responsável, o erro se deu durante a transferência de dados de resultados de testes positivos para COVID-19 (ou, mais corretamente dizendo, para o vírus SARS-CoV-2) dos laboratórios públicos para o banco de dados que inclui todos os casos da doença naquele país. A causa foi o limite que o Excel tem de 1.048.576 linhas e 16.384 colunas por arquivo, que foi excedido, levando à não inclusão no banco de dados da PHE dos últimos 15.841 casos.

A correção foi feita em seguida, mas a divulgação de 12.782 “novos casos” em um dia, e de mais 22.961 no dia seguinte, chegou a provocar especulação sobre a necessidade de um novo período de confinamento (*lockdown*) no país. A falha técnica trouxe problemas para a PHE já que atrasou o rastreamento de contatos das pessoas que testaram positivo para COVID-19. A PHE alega não ter havido atraso em avisar estas últimas.

Depois de detectada a falha foi adotada uma solução temporária de “rápida mitigação” que incluiu dividir arquivos muito grandes, e revisar todos os sistemas do começo ao fim.

Linder cita um outro caso envolvendo a planilha Excel e cientistas, no caso geneticistas, que teriam, há muito tempo, denunciado que o software transforma automaticamente certos símbolos em datas. Isso teria ocorrido neste ano mesmo com uma organização que padroniza a denominação de genes teve e que renomeá-los, de forma que os genes SEPT1 e MARCH1, por exemplo, passaram a ser chamados, respectivamente, de SEPTN1 e MARCHF1.

A matéria é bastante crítica quanto ao fato de a PHE usar uma simples planilha Excel para trabalhar com dados de tanta importância para o país. Após algumas ironias, como de propor que a PHE passe a listar os casos em linhas e não em colunas, já que aquelas têm um limite muito mais alto, ou que passe a usar não uma, mas várias planilhas Excel, sugere que ela contrate uma firma especializada para construir uma plataforma especificamente desenhada para cole-

tar o enorme número de dados que representam os resultados de testes de todo o país. Não está registrada na matéria a solução final encontrada.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo trabalho da Universidade de Warwick, da Inglaterra, o problema com a planilha eletrônica teria levado a falhas de rastreamento de contatos que estariam associadas a mais de 125.000 casos adicionais de COVID-19 e mais de 1.500 mortes por esta doença acumuladas nas seis semanas que se seguiram a ele [2]. A Public Health England alega que esse estudo é “enganoso” [3].

REFERÊNCIAS

[1] Linder C. The UK lost 16,000 COVID cases because it doesn't understand Microsoft Excel. *Popular Mechanics*. 2020 out. 6. Disponível em: <https://www.popularmechanics.com/technology/a34274176/uk-coronavirus-excel-spreadsheet-lost-cases/>.

[2] Fetzer T, Graeber T. Learning about the effectiveness of contact tracing from when it failed – a natural experiment from England. Reino Unido: University of Warwick; 2020. Disponível em: <https://warwick.ac.uk/fac/soc/economics/research/centres/cage/manage/publications/bn30.2020.pdf>.

[3] Sky News. COVID-19: Link between spreadsheet blunder and 1,500 coronavirus deaths dismissed as ‘misleading’. *Sky News*. 2020 nov. 24. Disponível em: <https://news.sky.com/story/covid-19-link-between-spreadsheet-blunder-and-1-500-coronavirus-deaths-dismissed-as-misleading-12140229>.

87. ALTERAÇÃO NAS UNHAS DESCRITA EM PACIENTES COM COVID-19: SINAL DA LÚNULA VERMELHA

Enviado em 26/11/2020

Várias alterações dermatológicas têm sido associadas à COVID-19, mas a grande maioria delas acometendo a pele e não seus anexos (unhas, pelos, e glândulas sudoríparas e sebáceas). Em 13 de junho foi publicado em uma carta ao editor de uma revista dermatológica (JEADV) um relato de caso descrevendo uma alteração nas unhas até então desconhecida. Os autores, Neri *et al*, da Universidade de Bolonha, na Itália, denominaram essa alteração de sinal da lúnula vermelha, que eles consideraram como uma nova manifestação da COVID-19 [1].

O caso relatado pelos italianos foi de uma mulher de 60 anos, previamente sã, que apresentou queixa de febre e tosse, e que desenvolveu, ao longo de uma semana, dispneia (falta de ar), anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do gosto). Uma tomografia de tórax revelou a presença de opacidade em vidro fosco, caracterizando uma pneumonite intersticial bilateral. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por um teste de RT-PCR positivo para material genético do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em esfregaço (*swab*) de nasofaringe. A paciente foi hospitalizada, recebeu oxigênio e uma série de medicamentos, entre eles hidroxicloroquina (antimalárico com suposta ação contra o SARS-CoV-2), lopinavir/ritonavir (combinação de antirretrovirais empregados com o mesmo propósito), ceftriaxona (antibiótico) e heparina (anticoagulante). Teve evolução favorável e negatizou o RT-PCR depois de 10 dias.

Duas semanas após o início dos sintomas foi notado o aparecimento de uma faixa de cor avermelhada em formato de meia-lua, adjacente à margem distal da lúnula nos dedos de ambas as mãos. A paciente não apresentou nenhum sintoma nem foi notado o aparecimento de nenhuma lesão dermatológica. As faixas permaneciam, porém mais largas, após um mês de acompanhamento. O artigo inclui fotos que ilustram muito claramente as alterações ungueais quando detectadas e um mês após.

Os autores discutem o diagnóstico diferencial de eritroníquia (unhas vermelhas), mas em nenhuma das causas conhecidas o aspecto é em meia-lua como observado nessa paciente em convalescença de COVID-19. Segundo Neri *et al* a patogênese dessa lesão é desconhecida, mas eles aventam a hipótese de uma lesão microvascular localizada, secundária a resposta imune inflamatória e a um estado procoagulante. Para eles a localização sugere que a lesão se dê na rede capilar da arcada subungueal distal.

Um segundo caso foi relatado por Méndez-Flores *et al*, numa carta ao editor de uma outra revista dermatológica, publicada em 29 de agosto [2]. Aqui tratava-se de uma mulher de 37 anos que apresentou anosmia, tosse seca, e febre persistente, sem alteração da saturação de oxigênio, que teve diagnóstico de COVID-19 confirmado por esfregaço de nasofaringe positivo para SARS-CoV-2. Dois dias após o início dos sintomas essa paciente notou o aparecimento nas unhas de faixas vermelho-violáceas adjacentes às lúnulas. Essas lesões, apresentadas em fotos no artigo, eram assintomáticas, e permaneceram por uma semana. A paciente não precisou ser internada e nem recebeu oxigênio. Os autores acreditam que o caso observado por eles é comparável com o descrito por Neri *et al*.

Pelas fotos dos dois relatos de caso as lesões ungueais são muito semelhantes. A diferença está em que as lesões ainda estavam presentes, e ainda maiores, após um mês de acompanhamento no caso italiano, que foi mais grave clinicamente, enquanto no segundo caso, que foi mais leve, elas desapareceram em uma semana.

O sinal da lúnula vermelha é muito característico e, aparentemente, ainda não havia sido descrito em nenhuma doença dermatológica ou sistêmica. Como escreveram Neri *et al*, novas observações poderão validar o seu achado, o que já ocorreu uma vez com o reconhecimento do caso publicado por Méndez-Flores *et al*. O tempo e novos estudos dirão se o sinal da lúnula vermelha poderá ser considerado como patognomônico da COVID-19, ou seja, se quando presente indicará que se trata dessa doença.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Outras lesões ungueais associadas com a COVID-19 começam a ser descritas, como as linhas de Beau [3] e lesões alaranjadas transversas [4]. Essas lesões são mostradas com clareza em fotos que acompanham os artigos.

REFERÊNCIAS

- [1] Neri I, Guglielmo A, Virdi A, Gaspari V, Starace M, Piraccini BM. The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 jun. 13. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16747>.
- [2] Méndez-Flores S, Zaladonis BS A, Valdes-Rodriguez R. COVID-19 and nail manifestation: be on the lookout for the red half-moon nail sign. *International Journal of Dermatology*. 2020 ago. 29;59(11):1414. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.15167>.
- [3] Alobaida S, Lam JM. Beau lines associated with COVID-19. *CMAJ*. 2020 set. 8;192(36):E1040. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.201619>.
- [4] Tammaro A, Adebajo GAR, Erasmus HP, Chello C, Pezzuto A, Ramirez-Estrada S, *et al*. Transverse orange nail lesions following SARS-CoV-2 infection. *Dermatologic Therapy*. 2021 dez. 19;34:e14688. <https://doi.org/10.1111/dth.14688>.

88. A BOA EXPERIÊNCIA INGLESA DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA NA COVID-19 POR TÉCNICAS NÃO INVASIVAS

Enviado em 01/12/2020

Uma das grandes preocupações no início da pandemia de COVID-19 foi a de que a demanda por respiradores mecânicos e por leitos de terapia intensiva excedesse a capacidade de disponibilizá-los, o que chegou a acontecer em alguns países. Foi esse um grande motivador para que medidas como o confinamento fossem adotadas em grande parte do mundo. Com a aproximação do inverno no hemisfério norte e a chegada da segunda onda de casos de COVID-19 na Europa e América do Norte, a preocupação está voltando, mas a necessidade de respiradores não está sendo mais dimensionada da mesma forma como era no começo do ano, em parte porque se aprendeu que técnicas não invasivas para o tratamento da insuficiência respiratória na COVID-19 podem ser bastante efetivas. Essa experiência é discutida por Michael Steiner, professor titular de Medicina Respiratória da Universidade de Leicester, no Reino Unido, em artigo publicado na edição britânica do *site The Conversation* [1].

Steiner explica que há duas formas de se dar suporte respiratório para pacientes com insuficiência respiratória, seja por COVID-19 ou por outra causa. Na primeira delas, chamada invasiva, é necessária a inserção de um tubo ou cânula na traqueia do paciente, enquanto a ventilação não invasiva se dá com o auxílio de dispositivos que permanecem fora do corpo. A ventilação não invasiva não é propriamente uma novidade, mas a necessidade fez com que seu uso saísse das unidades de terapia intensiva (UTIs) e que ela passasse a ser utilizada em muito maior escala.

Há duas formas de ventilação não invasiva: a pressão positiva contínua em vias aéreas, conhecida por CPAP (do inglês *continuous positive airway pressure*) e a terapia por alto fluxo de oxigênio (*high flow oxygen*, HFO). No CPAP uma mistura de oxigênio é administrada por uma máscara de forma a manter uma pressão positiva contínua nas vias aéreas, como o próprio nome já diz, que pode ser comparada, para ilustração, a uma pessoa respirar contra um vento forte que sopra em direção a ela. Já a terapia por alto fluxo de oxigênio se faz usualmente com o auxílio de uma cânula nasal. Nela, de forma análoga ao CPAP, também se mantém um pequeno aumento da pressão nas vias aéreas.

No início da pandemia a orientação que se seguia era a de que os pacientes que desenvolvessem insuficiência respiratória que não respondessem à oferta de oxigênio por meios convencionais deveriam ser transferidos para uma UTI e receber ventilação invasiva, sem que fosse tentado o passo intermediário da ventilação não assistida. Essa orientação se devia à falta de evidência da efetividade dessas técnicas, mas também pelo receio de que elas gerassem aerossóis que poderiam aumentar o risco de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) dos profissionais de saúde que estivessem assistindo esses doentes. Os relatos de situações vividas, particularmente na Itália, de hospitais que passaram a ter uma demanda maior por respiradores mecânicos e leitos de UTI do que tinham disponíveis, e o fato de o Reino Unido contar com um número de leitos de UTI menor do que outros países desenvolvidos, fizeram que surgisse uma percepção de que a ventilação não assistida havia se tornado uma necessidade. Tentativas da ventilação não assistida na assistência a esses pacientes com COVID-19 antes de transferi-los para a UTI surgiram, e como foram bem-sucedidas essa abordagem menos agressiva rapidamente se popularizou e se tornou o padrão de atendimento. Verificou-se também que, na prática, o risco de infecção associado à ventilação não assistida era menor do que o que se te-

mia inicialmente. As diretrizes britânicas para o atendimento a pacientes com COVID-19 passaram a contemplar a alternativa da ventilação não assistida, e o Sistema Nacional de Saúde britânico (NHS), que é o equivalente naquele país do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, passou a adquirir mais equipamentos para esse tipo de ventilação, modificados para minimizar o risco de transmissão do vírus.

De acordo com Steiner, embora dados de auditoria de UTIs sugiram que um número menor de pacientes na segunda onda de COVID-19 que afeta no momento o Reino Unido estejam recebendo ventilação invasiva, o que talvez indique que a mortalidade vá ser menor do que no início deste ano, isso tem que ser interpretado com cautela. Os melhores resultados observados hoje em dia podem ser decorrência de outras intervenções, como por exemplo do uso de dexametasona, que se mostrou em ensaios clínicos efetiva no tratamento de pacientes com formas graves de COVID-19.

A diminuição da necessidade de admissão de pacientes com insuficiência respiratória com COVID-19 em UTIs para ventilação mecânica não é isenta de riscos. Fora da UTI os pacientes não têm acesso ao mesmo grau de monitoramento já que a razão entre profissionais de saúde e pacientes obviamente diminui, de forma que o atendimento a complicações cardíacas e renais, por exemplo, pode ser menos efetivo.

Steiner narra uma mudança importante na assistência respiratória a pacientes com COVID-19 no Reino Unido ao longo deste ano que foi, em grande parte, determinada pela necessidade, ou pela percepção dessa necessidade, e consolidada pela experiência prática, não construída através de estudos controlados. O Reino Unido, país com forte tradição em avaliar a incorporação de tecnologias com base em evidências, no caso da ventilação assistida não seguiu essa forma de tomada de decisão. Mas o respaldo científico possivelmente virá com a divulgação dos achados clínicos do ensaio clínico Recovery-RS (de suporte respiratório), ora em andamento naquele país, e que compara as duas modalidades de ventilação assistida com tratamento padrão com oxigênio oferecido por cateter nasal ou máscara.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Informação detalhada sobre o estudo Recovery-RS Respiratory Support pode ser obtida no *site* da Unidade de Ensaios Clínicos da Universidade de Warwick, onde estão disponíveis, por exemplo, o protocolo do estudo, o número atualizado de pacientes recrutados, lista dos centros de pesquisa, termo de consentimento, e muito mais [2].

REFERÊNCIAS

[1] Steiner M. Coronavirus has changed how we support people with failing lungs – a doctor explains why. *The Conversation*. 2020 nov. 27. Disponível em: <https://theconversation.com/coronavirus-has-changed-how-we-support-people-with-failing-lungs-a-doctor-explains-why-149960>.

[2] Clinical Trials Unit. Recovery-RS Respiratory Support : Respiratory Strategies in COVID-19; CPAP, High-flow, and standard care. 2021 fev. 2. *Clinical Trials Unit*. Disponível em: <https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/recovery-rs>.

89. A COVID-19 PODE ACOMETER O PERICÁRDIO MESMO EM JOVENS QUE TÊM A FORMA ASSINTOMÁTICA DA DOENÇA. ISSO NÃO É RARO E PODE TER CONSEQUÊNCIAS SÉRIAS

Enviado em 02/12/2020

Sete a 17% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam lesão miocárdica com elevação de troponina, e essa porcentagem aumenta para 22 a 31% dos internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Estudos de imagem têm mostrado alterações estruturais e funcionais dos ventrículos direito e esquerdo de pacientes com COVID-19, que podem permanecer por várias semanas ou mesmo meses após o período de doença aguda; O significado desses achados ao longo termo ainda é uma incógnita. Tudo isso nos contam Brito *et al*, em artigo publicado em 25 de novembro no *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* [1].

Sabendo o que acontece nos pacientes mais graves, esses autores se interessaram em saber o que acontece, do ponto de vista cardíaco, com os pacientes que se infectam com o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e desenvolvem formas leves de COVID-19 ou têm infecções assintomáticas, principalmente jovens atletas que poderiam, teoricamente, apresentar arritmias e disfunções cardíacas desencadeadas pelo exercício. Por isso conduziram um estudo em jovens atletas que tinham tido infecção recente pelo SARS-CoV-2, em que estes se submeteram a avaliação ecocardiográfica e de ressonância magnética cardíaca. Um dos coautores do estudo, Partho Sengupta, da Divisão de Cardiologia do West Virginia University Heart & Vascular Institute, discutiu os seus achados em artigo de divulgação científica publicado na edição norte-americana do site *The Conversation* [2].

No estudo, ecocardiogramas de triagem foram realizados em 54 estudantes atletas da Universidade de West Virginia, com média de idade de 19 anos, 85% dos quais do sexo masculino, que tinham tido diagnóstico recente de COVID-19 por PCR de rinofaringe ou por teste sorológico. A maioria deles (66%) tinha tido sintomas leves, 4% foram casos moderados que não requereram internação, e 30% foram considerados casos assintomáticos. Em 48 (89%) dos 54 foram realizados exames de ressonância magnética cardíaca. A avaliação cardíaca por imagem se deu uma mediana de 27 dias após a realização do teste diagnóstico para COVID-19. De acordo com Sengupta, em mais de um terço dos atletas foi encontrada evidência de anormalidades cardíacas. Não foram encontradas alterações evidentes no músculo cardíaco (miocárdio), mas sim de inflamação e acúmulo de líquido no pericárdio, que é uma membrana dupla, no formato de um saco, que envolve o coração. Em outras palavras, não foram encontrados sinais de miocardite em atividade, mas sim evidência clara de pericardite. Derrame pericárdico esteve presente em 58% dos atletas examinados.

Já se diagnosticou miocardite em uns poucos atletas universitários com COVID-19, embora ela não tenha sido evidenciada no estudo de Brito *et al*. Miocardites virais podem levar a insuficiência cardíaca e a arritmias. Podem ser causa de morte súbita em atletas aparentemente saudáveis. Atletas com miocardite não podem competir e nem mesmo treinar até que se recuperem totalmente. Mas a preocupação não deve ser apenas com quem tem miocardite. Especialistas em Medicina Esportiva alertam que atletas que desenvolvem pericardite também não devem retornar às competições até que não haja mais evidência de que ela esteja em atividade. Pericardites desse tipo costumam curar sem sequelas em poucas semanas, mas existem casos recorrentes, ou seja, em que as manifestações clínicas podem voltar. Muito raramente pode ocorrer cicatrização do saco pericárdico levando a pericardite constrictiva, que pode ser muito grave.

Sengupta faz parte de um grupo de cardiologistas de vários países, que fazem as seguintes recomendações relacionadas à COVID-19 e à prática esportiva de jovens atletas: a) estudantes que praticam esportes de competição devem seguir as regras de quarentena e assim evitar contaminar colegas e treinadores; b) antes de retornar às competições devem se consultar com seus médicos para determinar se testes de triagem cardíaca se fazem necessários, embora a realização desses testes não seja recomendada de rotina para pessoas assintomáticas; c) atletas que desenvolvem miocardite não devem participar de competições nem de treinamentos intensos por um período de três a seis meses, devem ser acompanhados por um cardiologista, e só voltar paulatinamente à prática de esportes sob a orientação desse profissional; d) atletas com evidência de pericardite só devem voltar a competir quando não mais houver evidência de inflamação e de derrame pericárdico.

COVID-19, mesmo em indivíduos assintomáticos, não é brincadeira!

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

A pericardite associada à COVID-19 pode ser grave e também pode acometer crianças, como neste relato de caso ocorrido em uma menina de 7 anos, que apresentou quadro agudo de tamponamento pericárdico. A criança foi inicialmente submetida a pericardiocentese de emergência e, posteriormente, pela evolução apresentada, requereu decorticação cirúrgica do pericárdio e pericardiectomia [3].

REFERÊNCIAS

- [1] Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, *et al.* High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 nov. 25;14(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223496/>. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.023. Epub 2020 nov. 4.
- [2] Sengupta P. Even if you're asymptomatic, COVID-19 can harm your heart, study shows – here's what student athletes need to know. *The Conversation*. 2020 nov. 4. Disponível em: <https://theconversation.com/even-if-youre-asymptomatic-covid-19-can-harm-your-heart-study-shows-heres-what-student-athletes-need-to-know-149243>.
- [3] Raymond TT, Das A, Manzuri S, Ehrett S, Guleserian K, Brenes J. Pediatric COVID-19 and pericarditis presenting with acute pericardial tamponade. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020 nov.;11(6):802-804. DOI: 10.1177/2150135120949455. Epub 2020 set. 10

90. NORTE-AMERICANOS JÁ SABEM QUEM RECEBERÁ AS PRIMEIRAS DOSES DE VACINAS CONTRA A COVID-19 APROVADAS PARA USO EMERGENCIAL

Enviado em 03/12/2020

Se você é norte-americano, profissional de saúde, ou idoso vivendo em uma casa de repouso, chances são que terá prioridade de receber uma das vacinas contra a COVID-19 que devem receber nos próximos dias aprovação para uso emergencial nos Estados Unidos. Porque foi esta a recomendação do Comitê Assessor sobre Práticas de Imunização (ACIP, na sigla em inglês) dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), daquele país. O ACIP desempenha função semelhante à executada até recentemente no Brasil pelo extinto Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) em relação ao nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde.

Todos os países terão que desenvolver critérios para decidir quem será vacinado primeiro, já que não haverá vacina para todos ao mesmo tempo, e porque leva tempo imunizar grande parte da população. O processo de decisão nos Estados Unidos é descrito e comentado em matéria publicada na seção de notícias da revista *Science* [1].

A escolha por enquanto se limitou a esse grupo, chamado de 1a, que é constituído por cerca de 21 milhões de profissionais de saúde e 3 milhões de adultos que vivem em casas de repouso. São essas as pessoas com maior risco de ter forma grave ou mesmo morrer de COVID-19 e que, portanto, merecem ser protegidas mais cedo. Os residentes de casas de repouso e os profissionais que lá trabalham, que são considerados como trabalhadores de saúde, representam 6% dos casos (aproximadamente 700.000) e 40% dos óbitos (aproximadamente 100.000) por COVID-19 nos Estados Unidos, segundo dados atualizados na segunda metade do mês de novembro. Já entre os profissionais de saúde foram quase 250.000 casos e 858 óbitos.

Já existem planos elaborados pelo CDC para as fases 1b, na qual estão incluídos “trabalhadores essenciais” como professores e outros profissionais que trabalham em escolas, policiais, trabalhadores de comércio e motoristas de ônibus, e 1c, que inclui adultos acima de 65 anos e outros adultos de qualquer idade com doenças crônicas de risco para a COVID-19. Estas duas fases por enquanto não foram discutidas pelo ACIP. Agora a bola está com o CDC, que deve se pronunciar se aceita ou não as recomendações para a fase 1a, que poderão em seguida ser implementadas por estados e jurisdições locais, que tomam a decisão final.

A recomendação do ACIP não menciona e, portanto, não faz distinção entre as duas vacinas de plataforma de RNA mensageiro (fabricadas pela Pfizer/BioNTech e pela Moderna) que, espera-se, sejam as primeiras a receber, nos próximos dias, aprovação da agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para uso emergencial nos Estados Unidos. Ambas as vacinas apresentaram, segundo informações divulgadas pela imprensa, eficácia de cerca de 95% para a prevenção de doença sintomática em análises interinas de seus estudos fase 3, que continuam em andamento. A eficácia foi medida após a segunda dose de cada vacina – ambas requerem duas doses para imunização. As duas vacinas estão sendo avaliadas para uso emergencial em outras partes do mundo, sendo que a vacina da Pfizer acaba de receber uma autorização temporária para suprimento e uso no Reino Unido, com a qual essa vacina já pode ser utilizada naquele país. Após a aprovação dessas vacinas para uso emergencial nos Estados Unidos espera-se que os dois fabricantes forneçam 40 milhões de doses das duas va-

cinas somadas até o fim deste ano e, a partir de 2021, cada uma forneça de 5 a 10 milhões de dose por semana.

Como nenhuma outra vacina de RNA mensageiro entrou no mercado até agora, e todas as demais vacinas candidatas contra a COVID-19 estão tendo um desenvolvimento clínico acelerado, existe uma preocupação quanto à segurança desses produtos quando passarem a ser utilizados em larga escala na população. Para conseguir informação sobre eventos adversos associados a essas vacinas o CDC está desenvolvendo um elaborado sistema de vigilância pós-comercialização, que foi apresentado aos membros do ACIP. Uma parte desse sistema estará voltado para monitorar eventos adversos em casas de repouso.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

O Comitê Assessor sobre Práticas de Imunização (ACIP) atualizou suas recomendações. De acordo com elas, na fase 1b a vacina deveria ser oferecida a pessoas de 75 anos de idade ou mais e a trabalhadores essenciais da linha de frente que não fossem da área da saúde. Na fase 1c, pessoas de 65 a 74 anos, pessoas de 16 a 64 anos com condições médicas de alto risco, e trabalhadores essenciais não incluídos na fase 1b. O número estimado de pessoas a ser vacinadas nas fases 1b e 1c era de, respectivamente, 49 milhões e 129 milhões. Informações detalhadas foram publicadas no MMWR [2].

REFERÊNCIAS

[1] Cohen J. CDC advisory panel takes first shot at prioritizing who gets the first shots of COVID-19 vaccines. *Science*. 2020 dez. 1. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/cdc-advisory-panel-takes-first-shot-prioritizing-who-gets-first-shots-covid-19-vaccines>. DOI: 10.1126/science.abf9634.

[2] Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N, Chamberland M, Lee GM, *et al*. The Advisory Committee on Immunization Practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine – United States. *MMWR Early Release*. 2020 dez. 22;69(5152):1657-1660. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm695152e2.htm>

91. O RASTREAMENTO DE CONTATOS É IMPORTANTE PARA O CONTROLE DA PANDEMIA DE COVID-19. ESTE APLICATIVO AJUDA VOCÊ SE LEMBRAR DE TODOS ELES

Enviado em 07/12/2020

Se você tem sintomas compatíveis com COVID-19 poderá procurar um serviço de saúde e lá lhe ser indicado um exame de PCR para o diagnóstico laboratorial. Confirmado o diagnóstico, você será orientado para reforçar as medidas de isolamento que já deveria estar adotando desde o surgimento dos sintomas. Por mais precoce que tenha sido o diagnóstico, porém, é possível, ou provável, que você tenha tido contato com outras pessoas nos dias anteriores, para quem poderá ter transmitido o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e que, por sua vez, poderão transmiti-lo para outros antes de manifestar sintomas da doença. Em muitos países a identificação precoce desses contatos e, dentre eles, de novos casos, tem sido considerada uma medida fundamental para o controle da pandemia.

O rastreamento de contatos não é nenhuma novidade, já se faz há muito tempo, não começou com o aparecimento da COVID-19. A ideia é simples e intuitiva, mas sua execução tem dificuldades práticas. Um problema óbvio é a demora para o resultado do teste diagnóstico ficar disponível, que pode ser de vários dias. Mas uma vez o resultado pronto, se positivo, um rastreador ligado a um serviço público de saúde deve entrar em contato com o paciente. Ele vai estar interessado em que você se recorde de todas as pessoas com quem você teve contato próximo desde dois dias antes de ter começado a apresentar sintomas. Na prática, considerando o tempo que vai levar até seu exame ficar pronto e você ser entrevistado, você deverá se lembrar de todos os lugares onde esteve e de todas as pessoas que viu na última semana, mais ou menos. Não é tarefa simples para muitas pessoas, particularmente para aquelas que têm muitas atividades e, quanto mais o tempo passa, mais difícil se torna reter na memória toda essa informação. Quem for esquecido não será contactado e, se estiver infectado, poderá passar o coronavírus para outras pessoas.

Pensando nisso, um grupo de quatro psicólogos norte-americanos, todos especializados em memória, desenvolveram uma ferramenta *online* autoaplicável gratuita para ajudar as pessoas a rastrear seus contatos por si próprias, seguindo as boas práticas de entrevistas. Essa ferramenta se chama *CogTracer*. Em artigo publicado na edição norte-americana do site *The Conversation*, Evans *et al* explicam por que essa ferramenta foi criada, e qual a sua utilidade [1].

A intenção da ferramenta não é substituir o papel dos rastreadores de contatos dos serviços públicos de saúde, que são treinados para esse propósito, e têm um papel crítico na localização de pessoas que tiveram contato com você, por exemplo num avião ou num restaurante, e que você não conhece. A utilidade da ferramenta é permitir que você faça sozinho um levantamento sobre seus contatos de uma maneira efetiva, o que pode ajudar que uma informação de qualidade seja disponibilizada aos rastreadores de contatos, e permita que estes sejam localizados e examinados com mais rapidez.

O *CogTracer* usa lembretes, através de palavras e fotos, que visam deflagar sua memória tanto para pessoas com quem você tenha tido contato como locais que você tenha visitado no período de interesse e encontrado pessoas. Ele faz com que você procure evidências de onde esteve naquela semana, através, por exemplo, de postagens na mídia social e extratos de cartão de crédito, e se utiliza de técnicas de entrevista validadas cientificamente, de forma a diminuir ao máximo a chance de você se esquecer de um contato. Segundo os autores existem evidências

de que as pessoas podem se lembrar de eventos por si mesmas de forma efetiva, quando são auxiliadas por métodos cientificamente validados.

Uma técnica utilizada é a de você voltar mentalmente em tempos e lugares específicos. Evans *et al* usam o exemplo de uma reunião de família que ocorreu num feriado em que você pode recriar mentalmente como chegou e foi embora, o que estava vestindo, quem estava lá, o que comeu, viu e ouviu. A técnica sugere que você feche os olhos para ajudar no processo de concentração. O uso desta técnica pode facilitar que você se recorde de seus contatos próximos naquele evento.

Uma outra forma de melhorar a memória é estimulá-la de maneiras diversas, ao invés de tentar fazê-lo repetidas vezes da mesma forma. A ferramenta *CogTracer* usa, por exemplo, “pessoas que você encontrou na sua casa” e “babysitter”, como maneiras distintas de se recordar de pessoas com quem você não se encontra regularmente, e que podem ser esquecidas.

Evans *et al* acreditam que a proposta do uso do *CogTracer* tenha uma grande vantagem para aquelas pessoas que prezam muito sua privacidade e são resistentes a dar informação aos rastreadores de contatos. Esta vantagem é a de ser uma ferramenta anônima e privada, já que nenhuma informação é nela armazenada, pois a pessoa faz sua própria lista, que pode ser anotada em local de sua conveniência. Outra situação que pode retardar a entrevista com um rastreador ocorre no caso de pessoas que não falam inglês, que não são em número desprezível nos Estados Unidos. Nessas situações os rastreadores de contatos norte-americanos costumam lançar mão de intérpretes, cuja disponibilidade é um outro fator que retarda as entrevistas. O uso de uma ferramenta de rastreamento autoaplicável como o *CogTracer*, que além de inglês é disponível em espanhol e, em breve, o será também em português, pode levar a uma considerável economia de tempo nas entrevistas, pois o entrevistado já terá preparado sua lista de contatos de antemão.

É uma experiência interessante verificar como funciona essa ferramenta na prática. O link de acesso é: <https://cogtracer.wixsite.com/cogtracer>. Em inglês, o texto é acompanhado de um áudio, cuja duração, a cada página, é cronometrada. Em espanhol, apenas o texto está disponível e não há informação se um áudio, que é um recurso bastante útil da ferramenta, está sendo desenvolvido.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

No início de abril o *Cogtracer* já estava disponível em português (do Brasil) e em sueco, além do inglês e espanhol.

Há inúmeros vídeos no YouTube que explicam como funciona o rastreamento de contatos, com vários graus de detalhamento. Em português pode-se citar, por exemplo, um da Proepi – Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo [2], que dura cerca de 36 minutos, e outro do COSEMS SP [3], de pouco mais de 2 horas de duração.

REFERÊNCIAS

[1] Evans JR, Meissner C, Goldfarb D, Lee IJ. This DIY contact tracing app helps people exposed to COVID-19 remember who they met. *The Conversation*. 2020 dez. 4. Disponível em: <https://theconversation.com/this-diy-contact-tracing-app-helps-people-exposed-to-covid-19-remember-who-they-met-151168>.

[2] Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo. Aula 1 - Compreendendo o rastreamento de contatos em face à crise da COVID-19. Proepi - Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo. 2020 set. 17. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Z2NKsa-FeVA&t=98s>.

[3] Conselho de Secretarias Municipais de Saúde de São Paulo. Rastreamento e Monitoramento de contatos COVID-19. COSEMS/SP. 2020 set. 9. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=-qevjuwpsll>.

92. ANTICORPOS DE GALINHA POR VIA NASAL PODEM PROTEGER CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 18/11/2020

Diversos anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos e estudados para o tratamento da COVID-19. São medicamentos caros para se desenvolver e fabricar, e certamente custarão caro se ou quando tiverem sua comercialização aprovada pelas agências reguladoras. Um projeto alternativo envolvendo anticorpos, bastante interessante e muitíssimo mais barato, embora tenha objetivo diferente, chega à fase I de ensaio clínico, um estudo controlado por placebo a ser conduzido na Austrália em 48 voluntários. Trata-se de anticorpos de galinha contra o SARS-CoV-2, administrados por gotas nasais, para proteção temporária contra o novo coronavírus.

Em matéria publicada na revista científica norte-americana *Science* em 10 de novembro, Jon Cohen explica tratar-se de estudo patrocinado pela Universidade de Stanford, que espera demonstrar proteção temporária contra o novo coronavírus por um período de horas que seria suficiente para uma viagem aérea ou participação em eventos com aglomeração de pessoas, inclusive numa reunião de família [1]. O público-alvo seria o de pessoas com risco aumentado de desenvolver formas graves de COVID-19, como os idosos. O projeto de Stanford não é o único do gênero, mas é tecnicamente simples pois se baseia na colheita de anticorpos da gema de ovos de galinhas imunizadas com a proteína S (de *spike*, espícula), presente na superfície do SARS-CoV-2. O ensaio clínico de fase I irá avaliar a segurança desses anticorpos administrados por via intranasal, assim como o tempo de sua permanência no nariz. Nessa fase do projeto as preocupações são sobre esse tempo de permanência dos anticorpos no nariz antes que se degradem, e se as pessoas desenvolverão uma resposta imune contra esses anticorpos heterólogos, ou seja, de outra espécie animal. Segundo a chefe do projeto, citada por Cohen, a meia-vida do anticorpo no nariz não seria o fator limitante da duração da proteção conferida a uma pessoa, mas sim a velocidade que o nariz elimina materiais nele introduzidos.

Também está prevista a realização de um estudo experimental em hamsters, que receberão os anticorpos de galinha por via intranasal e serão depois expostos ao novo coronavírus.

Para a produção dos anticorpos injeta-se a proteína S no peito das galinhas. Estas respondem com a produção de uma forte resposta imune, de forma que mesmo seus ovos contêm anticorpos contra ela. Esses anticorpos, de uma variedade conhecida como imunoglobulina Y (IgY), presentes em aves, répteis e peixes pulmonados, são extraídos das gemas e formulados em gotas nasais. Os investigadores estimam que uma dose desse produto custará por volta de 1 dólar americano.

A matéria de Cohen cita outros produtos, soluções de IgY, em fase de ensaios clínicos, para serem usados como gargarejo para proteção de pacientes com fibrose cística contra infecções do trato respiratório por *Pseudomonas aeruginosa*, como bochechos para prevenção de placa dentária causada pelo *Streptococcus mutans*, e como suplemento alimentar para tratamento do *Helicobacter pylori*.

Se o estudo fase I mostrar que o produto é seguro e não induz resposta significativa contra os anticorpos de galinha, o próximo passo será um estudo de eficácia nos Estados Unidos, onde o número de casos de COVID-19 é muitíssimo maior do que na Austrália. Conversas com a agência reguladora norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA) sobre as condições para realização de tal ensaio clínico já foram iniciadas.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

De acordo com o registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, o estudo fase I mencionado por Cohen, lá registrado com o número NCT04567810, foi completado em 14 de dezembro de 2020.

REFERÊNCIA

[1] Cohen J. Can a nose-full of chicken antibodies ward off coronavirus infections? *Science*. 2020 nov. 10. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/can-nose-full-chicken-antibodies-ward-coronavirus-infections>. DOI:10.1126/science.abf6581.

93. UM APLICATIVO DE TELEFONE PARA MONITORAMENTO DA TOSSE PODE SER ÚTIL PARA DETECTAR A PRÓXIMA PANDEMIA

Enviado em 15/12/2020

A vigilância sindrômica, que se baseia na detecção de um conjunto de manifestações clínicas comuns a mais de uma doença, e que visa a identificação de surtos ou riscos populacionais, é uma forma de vigilância epidemiológica muito empregada por centros de controle de doenças. Foi em parte pela observação de que um grande número de pacientes estava procurando hospitais com sintomas respiratórios que se suspeitou de que estaria ocorrendo um surto de doença respiratória de origem desconhecida na cidade de Wuhan, na China, que posteriormente se verificou tratar-se da COVID-19, transmitida pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Esse sistema de vigilância detectou que algo estava ocorrendo, mas não preveniu a transmissão do vírus porque até os pacientes procurarem o hospital e terem seu diagnóstico confirmado já haviam transmitido a doença por alguns dias.

A constatação de que seria muito importante do ponto de vista da saúde pública a detecção precoce de doenças através da vigilância sindrômica em tempo real levou o epidemiologista norte-americano Joe Brew e associados a desenvolver um aplicativo gratuito para *smartphones* que usa inteligência artificial para detectar e rastrear a tosse dos usuários desses aparelhos. A tosse é um sinal e sintoma presente em muitas doenças que envolvem o aparelho respiratório, inclusive a COVID-19. Max Koslov, em matéria publicada na revista de divulgação científica *The Scientist*, apresenta o aplicativo desenvolvido pela Companhia Hyfe, da qual Brew é diretor executivo [1].

De acordo com Brew é fundamental, para o controle da COVID-19, agir rápido, ou seja, fazer o diagnóstico precoce e isolar o doente. O aplicativo Hyfe foi desenvolvido para esse propósito, através do registro e monitoramento da tosse, e pode ser baixado no *smartphone* de quem se interessar em ser monitorado. Quando a pessoa tossir o aplicativo irá captar uma fração de cerca de meio segundo do som e convertê-lo numa imagem em três dimensões chamada espectrograma, que representa o tom e a intensidade do som durante esse tempo. O espectrograma é processado por uma rede neural convolucional, que é um algoritmo de aprendizado treinado numa base de dados de 270.000 sons, como tosse, risada, grunhido, previamente definidos por dois humanos como tosse ou não tosse. O aplicativo também distingue a tosse de diferentes pessoas, de forma que se outra pessoa estiver tossindo por perto, o som de sua tosse não será registrado.

Um projeto piloto irá avaliar os dados sobre tosse numa pequena cidade nas cercanias de Pamplona, na Espanha, visando detectar um surto de doença infecciosa respiratória. Este estudo, já em andamento, visa incluir cerca de 500 participantes para poder testar este conceito. Nele, os investigadores terão acesso aos dados hospitalares e do aplicativo de todos os participantes para poder determinar se um aumento no nível basal de tosse se correlacionará com mais diagnósticos de doenças respiratórias, entre elas a COVID-19. Se o projeto demonstrar que a detecção de uma alta incidência de tosse na comunidade precede o reconhecimento de doenças respiratórias na clínica, será possível pensar numa vigilância com base em dados anônimos que permitam o mapeamento da prevalência de tosse em diferentes comunidades e ao longo do tempo.

A perspectiva desse projeto, que é comunitária, difere da abordagem usual quando se pensa em diagnóstico, que é a nível de indivíduo. O fato de a tosse ser uma manifestação de uma

grande variedade de doenças, inclusive não infecciosas, e assim ter baixa especificidade, não deve, segundo Brew, ser considerado como um problema, mas sim como uma característica da vigilância que pode ser feita com o auxílio desse aplicativo. De acordo com o epidemiologista ela pode detectar o aparecimento súbito de uma nova doença muito antes de ela se tornar uma epidemia. Uma característica apontada como muito positiva por um dos especialistas entrevistados da matéria é que essa seria uma vigilância puramente passiva, não precisando contar com informações fornecidas pelos pacientes, que nem sempre são acuradas. Outro especialista vê uma possível utilização dessa vigilância no controle da tuberculose pulmonar, não só para o seu diagnóstico, mas também para o monitoramento dos pacientes em tratamento.

O aplicativo também poderá permitir o estudo do padrão de tosse ao longo do dia e da noite, e de se essa informação pode ter valor diagnóstico ou prognóstico. Seu uso em larga escala permitirá respostas a questões básicas que ninguém até hoje pôde estudar pela dificuldade de obtenção dos dados.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em uma outra abordagem que também junta inteligência artificial, tosse e COVID-19, uma equipe do reputado Massachusetts Institute of Technology (MIT) está desenvolvendo um projeto de desenvolvimento de um aplicativo pelo qual seria possível se detectar pessoas com COVID-19 pelo som de sua tosse gravada em um *smartphone*, e isso até para pessoas com infecção assintomática pelo SARS-CoV-2, conforma matéria publicada no *website* norte-americano especializado em notícias sobre educação *The 74* [2].

REFERÊNCIAS

[1] Kozlov M. AI-assisted cough tracking could help detect the next pandemic. *The Scientist*. 2020 dez. 6. Disponível em: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/ai-assisted-cough-tracking-could-help-detect-the-next-pandemic-68233>.

[2] Leher-Small A. How an AI app that detects COVID carriers by their cough could help reopen schools. *The 74*. 2021 jan. 5. Disponível em: <https://www.the74million.org/article/how-an-ai-app-that-detects-covid-carriers-by-their-cough-could-help-reopen-schools/>.

94. MUTAÇÕES DO NOVO CORONAVÍRUS OBSERVADAS EM FAZENDAS DE CRIAÇÃO DE VISIONS NA DINAMARCA NÃO SÃO CONSIDERADAS PERIGOSAS

Enviado em 18/11/2020

O vison, animal cuja pele tem grande valor comercial, é suscetível ao novo coronavírus (SARS-CoV-2), que lhe foi transmitido por humanos. Dentre os países que criam visons em cativeiro, Dinamarca, Países Baixos, Espanha, Suécia, Itália e Estados Unidos notificaram à Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) casos de infecção de visons pelo SARS-CoV-2 observados em fazendas de criação desses animais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou, em 6 de novembro, que entre junho e início de novembro de 2020 foram identificados 214 casos humanos de COVID-19 associados à criação de visons na Dinamarca, dentre os quais 12 causados por uma variante única do SARS-CoV-2. Esses casos foram observados em setembro na região da Jutlândia do Norte, oito dos quais em pessoas ligadas profissionalmente a esses animais, e quatro outros da comunidade local [1]. Esta variante, denominada de “cluster 5” tem uma combinação de mutações não observadas anteriormente, e apresenta como característica uma sensibilidade diminuída a anticorpos neutralizantes. A OMS ressalta, nessa matéria, que naquele momento não estavam claras as implicações desse achado em termos de diagnóstico, terapêutica e vacinas em desenvolvimento. Sabe-se que os visons podem ser um reservatório do novo coronavírus, que pode passar desses animais para o homem e vice-versa, e que essa circulação entre as duas espécies propicia o surgimento de modificações genéticas no vírus. Estas podem ser identificadas pelo sequenciamento genômico do coronavírus e, quando isso ocorre, podem ser feitos experimentos para avaliar suas possíveis implicações na doença em humanos – o vírus é pouco patogênico para os visons.

Muito embora as consequências do achado dessa variante do SARS-CoV-2 não estivessem claras, isso não impediu que as autoridades dinamarquesas propusessem e tomassem medidas para limitar a sua disseminação entre as populações humana e de visons. Foram anunciadas as seguintes ações: a) o abate de toda a criação de visons do país, que é de mais de 17 milhões de animais; b) aumento da vigilância da população local para detecção de todos os casos de COVID-19, incluindo testagem em massa por PCR na região da Jutlândia do Norte; c) expansão da porcentagem de sequenciamento genômico de isolados de SARS-CoV-2 de infecções humanas e de visons no país como um todo; d) rápido compartilhamento da sequência completa da variante de SARS-CoV-2 e, e) restrições de movimento e outras medidas de saúde pública a serem implementadas nas áreas afetadas na Jutlândia do Norte, incluindo restrições de circulação entre diferentes municípios.

De acordo com a matéria da OMS, todos os vírus sofrem mutações ao longo do tempo. As cepas de SARS-CoV-2 que circularam entre homem e vison podem ter adquirido uma combinação única de mutações, mas para entender o impacto de mutações específicas é indispensável que sejam feitos estudos laboratoriais avançados. Segundo a OMS os achados reportados pelo Statens Serum Institut, que é a autoridade de saúde pública dinamarquesa, precisariam ser confirmados e avaliados por cientistas internacionais como os membros do Grupo de Trabalho da Evolução do Vírus SARS-CoV-2, da própria OMS.

Em matéria publicada na revista científica britânica *Nature* em 13 de novembro, ou seja, uma semana depois, Smiriti Mallapaty informa que a revisão dos dados dinamarqueses por outros

cientistas indicam que as mutações não são particularmente preocupantes por não haver evidência de que elas estarão implicadas numa transmissão facilitada do vírus entre pessoas, de que os vírus se tornaram mais virulentos, ou de que ameacem a efetividade de anticorpos monoclonais ou vacinas [2]. Mesmo assim o abate dos animais parece ser uma medida necessária, dada a grande disseminação do novo coronavírus entre os visons, o que torna esses animais uma fonte importante de vírus que pode facilmente infectar humanos. Há uma correlação clara entre número de casos de COVID-19 e regiões onde há criações de visons afetadas, e o número desses animais é três vezes maior do que a população humana da Dinamarca.

Quanto aos achados das amostras de vírus isoladas de pessoas e dos visons, foram identificadas diversas mutações do gene que codifica a proteína S (de *spike*, espícula) do SARS-CoV-2, através da qual o vírus entra nas células. Essas mutações são potencialmente preocupantes, pois modificações nessa proteína podem afetar a capacidade do sistema imune de detectar a infecção, e afetar a efetividade das vacinas em desenvolvimento. Particularmente preocupante é a variante “*cluster 5*”, que apresenta três modificações de aminoácidos e duas deleções na proteína S. Resultados preliminares de experimentos sugerem que anticorpos de convalescentes de COVID-19 têm mais dificuldade de reconhecer a variante “*cluster 5*” do que vírus que não carregam essas mutações, daí o risco teórico de menor resposta a tratamentos com anticorpos monoclonais e efetividade das vacinas. Mas os cientistas que reviram os dados disponíveis consideraram tais riscos especulativos, e chamam atenção para o fato de que a variante não tem se espalhado – foi isolada pela última vez em setembro – a despeito da grande quantidade de sequenciamentos que está sendo realizada na Dinamarca. A maioria das pessoas que se infectou trabalhava com os visons e pode ter sido exposta a um inóculo viral grande. Os pesquisadores alertam para que não se façam inferências precipitadamente com base em achados ainda muito preliminares.

Outro achado de interesse foi o de uma mutação associada aos visons denominada Y453F, que se propagou mais amplamente entre os humanos. Essa mutação também codifica uma alteração de aminoácido na proteína S, e foi encontrada em cerca de 300 sequências de pessoas da Dinamarca, e também em visons, e em pessoas nos Países Baixos. Um estudo experimental sugere que as variantes virais com essa mutação podem parcialmente escapar, segundo Mallapaty, de um anticorpo monoclonal comercial. O que não implica necessariamente em que o vírus não responda a tratamentos com anticorpos monoclonais na prática.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo matéria publicada no *website* da Oficina Regional Europeia da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 17 de fevereiro de 2021, uma avaliação de risco conduzida pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), Organização Mundial para a Saúde Animal (OIE) e OMS concluiu que o risco de introdução e disseminação do SARS-CoV-2 de fazendas de criação de visons para humanos e populações animais silvestres suscetíveis a ele é considerado alto na região europeia [3].

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark. *World Health Organization*. 2020 nov. 6. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON301>.

[2] Mallapaty S. COVID mink analysis shows mutations are not dangerous – yet. *Nature*. 2020 nov. 16;587. p. 340-341. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03218-z>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03218-z>.

[3] World Health Organization. New assessment shows high risk of introduction and spread from fur farming of the virus that causes COVID-19. 2021 fev. 17. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/pages/news/news/2021/02/new-assessment-shows-high-risk-of-introduction-and-spread-from-fur-farming-of-the-virus-that-causes-covid-19>.

95. O FECHAMENTO DE FRONTEIRAS TEM SIDO UMA MEDIDA EFETIVA PARA IMPEDIR A PROPAGAÇÃO DA PANDEMIA DE COVID-19?

Enviado em 29/12/2020

O fechamento de fronteiras foi, desde o início da pandemia de COVID-19, uma medida adotada universalmente para impedir a entrada de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 em nações ou territórios, ou fazer com que essa entrada, por exemplo de cidadãos repatriados, fosse feita de forma controlada, com testagem e quarentena dessas pessoas. Esta é uma medida intuitiva, e que já foi aplicada anteriormente no controle de outras epidemias. Mas qual a sua efetividade? Revisões feitas sobre estudos de surtos de influenza e de outras doenças infecciosas mostram que há evidência limitada de efetividade de medidas de restrição a viagens na contenção dessas epidemias. Karen Grépin, e outros investigadores das Universidades de Hong Kong, de Maryland, nos Estados Unidos, e Simon Fraser, no Canadá, avaliaram a efetividade dessa medida durante a pandemia de COVID-19 em pré-print postado no final de novembro de 2020 no *medRxiv* [1].

O objetivo do trabalho, uma revisão sistemática, foi avaliar a efetividade de medidas de restrição a viagens implementadas nos estágios iniciais da pandemia. Foram incluídos na revisão estudos publicados ou postados como pré-print até 1º de junho de 2020. Dos 29 estudos incluídos, 26 utilizaram modelagem, enquanto 3 eram estudos observacionais, sendo que 13 e 17, respectivamente, investigaram medidas internacionais e domésticas (um deles investigou ambas), incluindo suspensão de transporte (24 estudos) e restrições na fronteira (21). A adoção de medidas de restrição a viagens levou, segundo os autores, a importantes mudanças na dinâmica das fases iniciais da pandemia. A maioria dos estudos considerou as intervenções muito efetivas, mas vale notar que foram os que avaliaram a exportação de casos a partir de Wuhan, na China – cidade de onde se originou a pandemia – após a adoção de medidas de restrição a viagens domésticas. Há poucos estudos que fizeram a mesma avaliação em outros contextos. A implementação precoce das medidas foi considerada um fator determinante para a sua efetividade. Também se observou que a efetividade foi de curta duração.

Com o reconhecimento recente, no Reino Unido, de uma nova cepa do novo coronavírus (SARS-CoV-2) que tem se mostrado mais transmissível do que as cepas até agora prevalentes, diversas autoridades de saúde de países europeus e de outros continentes têm voltado a adotar medidas restritivas à entrada, em seu território, de pessoas procedentes daquele país. Em matéria publicada na revista científica britânica *Nature*, Smriti Mallapaty discute o tema do fechamento das fronteiras e a disseminação da COVID-19 [2], com base nos achados da revisão sistemática de Grépin *et al*, em outros estudos, e em entrevistas com especialistas.

Segundo Mallapaty a maioria dos estudos que avaliam o efeito de restrições a viagens impostas durante a pandemia utilizaram modelos teóricos, que são úteis na ausência de estudos observacionais, muito trabalhosos e que consomem tempo. O autor cita o achado de Grépin *et al* de que a maioria das restrições a viagens e fechamento de fronteiras reduziu a entrada de pessoas com COVID-19 em muitos países no início da pandemia. A demonstração de que em algumas situações as restrições a viagens mantêm epidemias sob controle contradisse a impressão vigente de que tais medidas não funcionam e atentam contra direitos humanos. Em um estudo citado na revisão sistemática calculou-se que a proibição da saída de pessoas de Wuhan teria prevenido cerca de 80% das infecções pelo SARS-CoV-2 de se espalhar para paí-

ses fora da China nas primeiras semanas após a imposição dessa medida. Alguns estudos provavelmente superestimaram os benefícios do fechamento de fronteiras internacionais em comparação com o confinamento (*lockdown*) de Wuhan. Note-se que os ganhos são de curta duração quando não combinados com testagem, rastreamento de contatos e isolamento, medidas adotadas para prevenir a transmissão local.

A prevenção de viagens de países de alta prevalência pode ser suficiente para reduzir a exposição ao vírus em muitas regiões, de acordo com um entrevistado. Restrições a viagens, porém, não devem ser automáticas em todos os locais durante uma pandemia, pois podem acabar causando mais dano do que benefício.

No início da pandemia a Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomendou restrições a viagens quando declarou a COVID-19 como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). A orientação da OMS não foi, porém, seguida pela maioria dos países que, em alguns casos, fecharam totalmente suas fronteiras, o que provocou uma queda nunca vista nas viagens internacionais, que permanece ainda hoje. Grépin, entrevistada por Mallapaty, afirmou que a posição da OMS no início da pandemia deveu-se provavelmente às reações negativas que recebeu a sua recomendação feita durante a epidemia de SARS em 2003 contra viagens para partes da China, onde o surto havia iniciado, e para regiões onde ocorreram surtos de maior porte, como Toronto, no Canadá. Na ocasião a OMS foi criticada com base em acusações de ter causado um impacto econômico injusto naqueles locais, e de que, por esse motivo, a medida desincentivava os países membros a relatar surtos de doenças infecciosas.

A experiência com a COVID-19 sugere que a OMS deva fazer recomendações relativas a restrições a viagens de uma forma que não esteja restrita às opções sim ou não. No caso da COVID-19 a prática mostrou que a OMS recomendou uma coisa e o mundo fez outra. Mallapaty afirma que a OMS está em processo de revisão de suas medidas sobre restrição de viagens em caso de epidemias.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um apanhado sobre os fechamentos de fronteiras, proibições de viagem e interrupções de imigração ocorridos por todo o mundo durante a pandemia de COVID-19 foi feito em um artigo publicado no *site The Conversation* [3].

REFERÊNCIAS

[1] Grépin KA, Ho Tsi-Lok, Liu Z, Marion S, Piper J, Worsnop CZ, *et al.* Evidence of the effectiveness of travel-related measures during the early phase of the COVID-19 pandemic: a rapid systematic review. *BMJ Global Health*. 2020 nov. 24. Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/6/3/e004537#block-system-main>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.11.23.20236703>.

[2] Mallapaty S. What the data say about border closures and COVID spread. *Nature*. 2020 dez. 22;589(185). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03605-6>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03605-6>.

[3] Shiraef MA. Closed borders, travel bans and halted immigration: 5 ways COVID-19 changed how – and where – people move around the world. *The Conversation*. 2021 mar. 18. Disponível em: <https://theconversation.com/closed-borders-travel-bans-and-halted-immigration-5-ways-covid-19-changed-how-and-where-people-move-around-the-world-157040>.

96. SORO HIPERIMUNE EQUINO PARA TRATAMENTO DE CASOS MODERADOS E GRAVES DE COVID-19 APROVADO NA ARGENTINA

Enviado em 04/01/2021

O uso de anticorpos para neutralizar o novo coronavírus (SARS-CoV-2) tem sido investigado para o tratamento da COVID-19. O uso de plasma de convalescentes de COVID-19 chegou a receber aprovação da agência reguladora de medicamentos norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA), para uso emergencial no tratamento desta doença. Os resultados de estudos controlados não têm sido animadores. Diversas empresas desenvolveram anticorpos monoclonais, ora em fase de estudos clínicos. São produtos caros, o que é um importante fator limitante para o seu uso em larga escala caso se mostrem efetivos e seguros. Mas há uma terceira abordagem, menos conhecida e quase ignorada pela mídia, que vem sendo adotada por investigadores de países latino-americanos com tradição na sua fabricação e no seu uso para outras indicações: trata-se dos soros hiperimunes heterólogos.

Soros hiperimunes heterólogos? Pode soar para alguns como se fosse grego, mas quem nunca ouviu falar dos soros antiofídicos, usados no tratamento de picadas por serpentes peçonhentas (venenosas)? Ou no soro antiescorpiônico, usado no tratamento de casos graves de envenenamento por esses aracnídeos? (Sim, escorpiões, assim como as aranhas, pertencem à classe Arachnida.) Ou no soro anti-rábico e no soro anti-tetânico, indicados em determinadas situações para a prevenção, respectivamente, da raiva e do tétano? (Neste último, também para o seu tratamento.) Pois são todos eles soros hiperimunes, ou seja, possuem grande quantidade de anticorpos contra venenos, vírus ou toxinas, dependendo do caso. E heterólogos porque são produzidos em outra espécie animal, no caso de todos os exemplos acima, em cavalos.

O Brasil tem tradição centenária na fabricação de soros hiperimunes para o tratamento do envenenamento por serpentes peçonhentas, escorpiões, aranhas e taturanas, destacando-se não só o conhecidíssimo Instituto Butantan, de São Paulo, mas também o Instituto Vital Brazil, que fica em Niterói, e a Fundação Ezequiel Dias, em Belo Horizonte. Na Costa Rica existe um outro centro de fama mundial na área de pesquisa, desenvolvimento e produção de soros para o tratamento de acidentes por animais peçonhentos, o Instituto Clodomiro Picado. Com o surgimento da pandemia de COVID-19, três desses institutos, independentemente, desenvolveram soros hiperimunes equinos para tratamento dessa doença, mas foi um outro produtor que chegou primeiro a conseguir autorização de uso por uma agência reguladora de medicamentos. Segundo matéria publicada no periódico portenho *La Nación*, o soro hiperimune heterólogo da Inmunova recebeu, em 22 de dezembro passado, um “registro sob condições especiais” da Anmat, agência reguladora argentina, equivalente à Anvisa no Brasil [1]. Quer dizer que ele já pode ser usado na Argentina para o tratamento de pacientes com COVID-19.

A decisão da Anmat foi respaldada pelos resultados de um ensaio clínico ainda não publicado realizado em 242 pacientes de 18 a 79 anos (média de 54 anos) hospitalizados com COVID-19 em 19 hospitais ou clínicas na Argentina, com quadro respiratório moderado (sem necessidade de suplementação de oxigênio) ou grave (que necessitaram de oxigênio). Esses pacientes, 65% dos quais do sexo masculino, a maioria dos quais tinha pelo menos um fator de risco para desenvolver forma grave de COVID-19, foram randomizados na razão de 1:1 para receber o soro ou placebo, sendo que os tratados receberam duas doses do soro por via intravenosa, separadas entre si por 48 horas, dentro de 10 dias do início dos sintomas. Segundo a matéria do *La*

Nación houve 45% de redução na mortalidade, 24% na necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva, e 36% na necessidade de ventilação mecânica.

O soro argentino foi obtido pela imunização de cavalos com o receptor *binding domain* (RBD) da proteína S do novo coronavírus (SARS-CoV-2), que foi o imunógeno escolhido, conforme processo descrito por Zylberman *et al* [2]. Depois de 30 dias se extraíram os anticorpos produzidos por cada equino em cerca de cinco litros de plasma; hemácias foram reinfundidas posteriormente nos cavalos (plasmaferese). Os anticorpos utilizados no soro hiperimune foram processados e purificados, e o produto final contém apenas as frações F(ab')₂, que são sabidamente mais seguras e melhor toleradas do que a molécula inteira da imunoglobulina.

Também adiantados no desenvolvimento de seu soro hiperimune para o tratamento da COVID-19 estão os investigadores costarriquenhos do Instituto Clodomiro Picado. Naquela instituição foram desenvolvidos dois tipos de soro, um deles com anticorpos contra a subunidade S1 da proteína S (de *spike*, espícula), e outro com anticorpos contra as quatro proteínas presentes no SARS-CoV-2 [3]. Em cada frasco de 10 ml desses soros se encontra uma quantidade de anticorpos comparável à encontrada em 800 ml de plasma de convalescentes. Os anticorpos contidos nesses soros são policlonais, ou seja, reconhecem múltiplos epítomos (determinantes antigênicos) do SARS-CoV-2. O desenvolvimento e caracterização desses soros foram descritos em um pré-print postado no repositório *bioRxiv*, em outubro passado [4]. Ambos os soros já foram usados em um primeiro estudo clínico conduzido na Costa Rica, cujos resultados ainda não foram publicados. Ao que se sabe não houve ainda definição de qual formulação será adotada.

Já no Brasil, também os Institutos Vital Brazil e Butantan estão desenvolvendo, independentemente, seus próprios soros hiperimunes equinos para tratamento da COVID-19 [5, 6]. Nenhum destes institutos ainda iniciou estudos clínicos com esses produtos.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em editorial publicado na *Revista Argentina de Terapia Intensiva* em 2 de fevereiro de 2021, os autores comentam que o soro argentino parece ter um perfil de segurança aceitável, mas que não há no momento evidências sólidas de sua eficácia (Saúl P, *et al*. Uso de suero equino hiperimune para pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados críticos. *RATI* 2021;38:e765.27012021). Na opinião deles o uso do soro poderia ser considerado em pacientes graves, dentro de 10 dias do início dos sintomas, mas não em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, ou que necessitem de ventilação mecânica, ou que receberam plasma de convalescente, pois foram critérios de exclusão no ensaio clínico. Os autores criticam o preço (o correspondente em pesos argentinos a cerca de 1.000 dólares americanos para um tratamento padrão de 4 ampolas para um paciente de 70 Kg), considerado por eles como muito alto.

Segundo a última atualização feita no registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, em 19 de março de 2021, o estudo costarriquenho “Efficacy and safety of two hyperimmune equine anti Sars-CoV-2 serum in COVID-19 patients (SECR-01)” (NCT04610502) completou o recrutamento de participantes.

A agência reguladora brasileira Anvisa autorizou um estudo clínico com o soro hiperimune anti-COVID-19 do Instituto Butantan, que deverá ser iniciado em abril de 2021.

REFERÊNCIAS

[1] Bär N. La Anmat aprobó el suero equino hiperimune para tratar casos de Covid moderados a graves. *La Nación*. 2020 dez. 22. Disponível em: <https://www.lanacion.com.ar/ciencia/coronavirus-la-argentina-aprueba-como-tratamiento-suero-nid2548561>.

- [2] Zylberman V, Sanguinetti S, Pontoriero AV, Higa SV, Cerutti ML, Morrone Seijo, *et al.* Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:1-6.
- [3] Ponchner D. Costa Rica readies horse antibodies for trials as an inexpensive COVID-19 therapy. *Scientific American*. 2020 set. 7. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/costa-rica-readies-horse-antibodies-for-trials-as-an-inexpensive-covid-19-therapy/>.
- [4] León G, Herrera M, Vargas M, Arguedas M, Sánchez A, Segura A, *et al.* Development and pre-clinical characterization of two therapeutic equine formulations towards SARS-CoV-2 proteins for the potential treatment of COVID-19. *bioRxiv preprint*. 2020 out. 19. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.17.343863>.
- [5] Cunha LER, Stolet AA, Strauch MA, Pereira VAR, Dumard CH, Gomes AMO, *et al.* Potent neutralizing equine antibodies raised against recombinant SARS-CoV-2 spike protein for COVID-19 passive immunization therapy. *bioRxiv preprint*. 2020 ago. 18; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.17.254375>.
- [6] Fioravanti C. Butantan desenvolve soro contra coronavírus. *Revista Pesquisa FAPESP*. 2020 dez. 14. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/butantan-desenvolve-soro-contra-coronavirus/>.

97. PROTEÍNA N, UM POSSÍVEL NOVO ALVO PARA VACINAS CONTRA A COVID-19

Enviado em 14/12/2020

Segundo a Organização Mundial da Saúde, até 10 de dezembro de 2020 havia 52 vacinas candidatas contra a COVID-19 em fase de ensaios clínicos em humanos, algumas das quais já tinham recebido autorização para uso emergencial em diferentes países. O avanço observado no desenvolvimento dessas vacinas durante o ano de 2020 não tem precedente na história da Humanidade, e há muita esperança de que algumas delas terão um impacto importante no combate à pandemia.

As vacinas que estão em fase adiantada de desenvolvimento clínico têm mostrado, até agora, ser seguras e eficazes, mas o tempo de observação pós-vacina ainda é curto e não se pode dizer, com certeza, qual será a duração da proteção por elas conferida, e nem seu perfil de segurança a longo prazo. Embora usem distintas plataformas tecnológicas, todas elas têm em comum o fato de ter a proteína S (de *spike*, espícula) como foco, já que é através dela que o novo coronavírus (SARS-CoV-2) entra nas células. E os resultados até agora mostram que elas induzem boa resposta humoral (produção de anticorpos) e celular, além de conferir proteção contra a COVID-19.

A proteína S, contudo, é apenas uma de quatro proteínas presentes no SARS-CoV-2, existindo também a do envelope (E), a da membrana (M), e a do nucleocapsídeo (N). O sistema imune humano responde a todas elas, em diferentes graus, e a importância dessa resposta começa a ser estudada. Sarah Caddy, da Universidade de Cambridge, que é uma investigadora envolvida no estudo da resposta imunológica à proteína N, discute, em artigo publicado na edição britânica do site *The Conversation*, o seu possível papel como alvo de futuras vacinas contra a COVID-19 [1].

De acordo com Caddy sabe-se, hoje, que a maioria dos anticorpos desenvolvidos pós-infecção pelo SARS-CoV-2 não são contra a proteína S, e sim contra a proteína N, o que também se observa contra muitos outros vírus que também têm essa proteína. A proteína N é encontrada apenas no interior da partícula viral, envolta no RNA, e não na superfície do vírus, como a proteína S. O desconhecimento de como os anticorpos anti-proteína N protegem contra o vírus, já que eles não bloqueiam a entrada do coronavírus nas células, tem sido motivo para eles serem virtualmente ignorados até agora.

Caddy relata que um trabalho recente do Laboratório de Biologia Molecular do Medical Research Council, em Cambridge, no qual ela esteve envolvida, revelou um mecanismo pelo qual anticorpos contra a proteína N podem proteger contra o novo coronavírus. O estudo não foi feito com o SARS-CoV-2, e sim com outro vírus que contém a proteína N, que é o vírus da coriomeningite linfocitária, e demonstrou o importante papel de um receptor de anticorpos chamado TRIM21. Este receptor só é encontrado dentro das células, e os investigadores britânicos demonstraram que os anticorpos contra a proteína N entram nelas, são reconhecidos pelo receptor TRIM21, e destroem essa proteína. Pequenos fragmentos da proteína N são então exibidos na superfície das células infectadas. Pelo reconhecimento desses fragmentos linfócitos T identificam essas células como infectadas e as matam, assim como os vírus nelas contidos.

Caddy e seu grupo de investigadores em Cambridge acreditam que os anticorpos contra a proteína N possam ter um papel importante na resposta do organismo contra o SARS-CoV-2, e continuam a trabalhar nesta linha de pesquisa. Creem eles que vacinas que induzirem a produção desses anticorpos assim como contra a proteína S podem ter uma vantagem em relação

às vacinas ora desenvolvidas, por estimular de duas formas distintas a resposta imune ao SARS-CoV-2. Uma vantagem adicional de se adicionar a proteína N a novas vacinas contra a COVID-19 seria a de que essa proteína é muito semelhante entre diferentes coronavírus, muito mais do que ocorre com a proteína S. Assim, pelo menos teoricamente, se uma nova vacina oferecer proteção contra o SARS-CoV-2 via proteína N poderá também conferir proteção contra outros coronavírus, como o causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).

A autora também ressalta que a inclusão da proteína N em novas vacinas contra a COVID-19 pode ser benéfica pelas baixas taxas de mutação observadas na proteína N. No caso da proteína S, têm sido observadas ao longo deste ano algumas mutações que levam a uma certa preocupação de que, se a sequência proteica se alterar muito, pode ser necessária a alteração das vacinas, de forma análoga ao que acontece hoje em dia com as vacinas contra a influenza, cuja composição se altera anualmente. A sequência da proteína N é bem mais estável que a da proteína S, e vacinas que contiverem um componente que tenha a proteína N como alvo provavelmente serão mais efetivas por mais tempo.

Os resultados obtidos com as vacinas contra COVID-19 que já ganharam autorização para uso emergencial sugerem que a COVID-19 poderá ser controlada pela vacinação. Caddy acredita que o próximo passo será a tentativa do desenvolvimento de vacinas ainda melhores, e que possam permanecer efetivas mesmo em face a um vírus que possa se modificar com o tempo. Na opinião da autora futuras vacinas provavelmente não terão foco restrito à proteína S do SARS-CoV-2, e a proteína N é um alvo promissor a ser considerado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Em discussão sobre as vacinas contra COVID-19 diante das novas variantes do SARS-CoV-2 Caddy defendeu a inclusão da proteína N em novas vacinas candidatas, usando o argumento de que ocorrem muito menos mutações nessa proteína. Por isso, para ela as vacinas inativadas têm uma vantagem potencial teórica contra as novas variantes [2].

REFERÊNCIAS

- [1] Caddy SL. Covid vaccines focus on the spike proteins – but here’s another target. *The Conversation*. 2020 dez. 10. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-vaccines-focus-on-the-spike-protein-but-heres-another-target-150315>.
- [2] King A. Vaccines versus the mutants. *The Scientist*. 2021 fev. 8. Disponível em: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/vaccines-versus-the-mutants-68430>.

98. ADAPTAÇÃO À PANDEMIA DE COVID-19: MONITORAMENTO DE PRESSÃO INTRAOCULAR EM UM ESTACIONAMENTO

Enviado em 11/01/2021

Várias mudanças e adaptações ao atendimento de pacientes surgiram ou ganharam corpo após o surgimento da pandemia de COVID-19, sendo a telemedicina o que vem mais rapidamente à mente. Mas nem todas as especialidades e subespecialidades da medicina podem se adaptar com a mesma facilidade a ela. Miel Sundararajan e outros investigadores do Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia, em San Francisco, relatam, na revista *JAMA Ophthalmology*, sua experiência no desenvolvimento de uma clínica *drive-through* de triagem de pressão intraocular, em um estacionamento [1].

Segundo Sundararajan *et al*, provavelmente se referindo aos Estados Unidos, a oftalmologia foi a especialidade médica que apresentou a maior queda de consultas ambulatoriais durante a pandemia de COVID-19. No caso particular da determinação da pressão ocular (tonometria), ela não se adequa à telessaúde, mas trata-se de uma informação crítica para a atenção a pacientes com glaucoma, aos com uso prolongado de corticosteroides, aos portadores de doença inflamatória ocular crônica, e aos que estão no período pós-operatório de cirurgias oftalmológicas. Na opinião dos autores seria importante a determinação da pressão ocular isoladamente como triagem para se determinar a necessidade de uma consulta por telemedicina, e que isso seria particularmente benéfico para as populações mais vulneráveis, inclusive idosos e portadores de comorbidades. Surgiu daí a ideia da clínica *drive-through* de triagem de pressão intraocular, que foi posta em prática no estacionamento de uma clínica oftalmológica.

Esta clínica de triagem foi organizada de forma que os atendimentos eram feitos com hora marcada, sendo que os pacientes permaneciam em seus veículos para o atendimento e tinham que usar máscaras. Os médicos usavam máscaras N95, proteção ocular, e luvas. Foram utilizados tonômetros de rebote, que são portáteis e não exigem o uso de colírios, e são apropriados para uso em triagem e em missões humanitárias. Os tonômetros eram desinfetados e as sondas, que são descartáveis, trocadas após cada uso.

No caso de a pressão intraocular exceder um valor predeterminado o paciente era levado à clínica para realização de tonometria de aplanção de Goldman, que é o padrão-ouro para esse propósito. Os dados apresentados na publicação foram colhidos entre abril e junho de 2020.

Num período de nove semanas foram examinados 135 pacientes, num total de 151 visitas. Foram examinados pacientes de 3 a 83 anos, com mediana de 51 anos; 60,7% eram do sexo feminino. As indicações para tonometria, uni ou bilateral, foram as seguintes, por ordem decrescente de frequência: uso prolongado de corticosteroide tópico, uveíte, doença crônica da córnea ou sistêmica, glaucoma, hipertensão ocular, e pós-operatório. A pressão intraocular média (desvio padrão) foi de 18,2 (6,3) mmHg. Foram observados 14 olhos com pressão ocular superior a 30 mmHg; tal achado foi confirmado em 5 (36%) deles por tonometria de aplanção. Das 151 visitas, em 46 (30,5%) houve mudança na conduta tomada com base nos resultados da triagem.

Os autores apontam como limitação de uma clínica *drive-through* de triagem de pressão intraocular o fato de que nem todos os pacientes têm carro – no caso desta clínica em particular havia previsão alternativa de atendimento para esse tipo de paciente, mas que foi pouco utilizada. Outra limitação seriam condições de tempo inapropriadas para esse tipo de atendimento, e foi ressaltado que a forma proposta de realização da triagem não permite uma avaliação of-

talmológica completa. Na opinião de Sundararajan *et al*, contudo, a clínica foi um sucesso na prática e, muito embora concebida como algo a ser implementado temporariamente em função da pandemia, deve continuar a ser utilizada mesmo após o seu término.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Existe um número bastante grande de publicações sobre a prática da oftalmologia durante a pandemia de COVID-19. Como o artigo de Kyari & Watts sobre a adaptação de um serviço de oftalmologia nessa situação [2].

REFERÊNCIAS

[1] Sundararajan M, Nguyen AH, Lopez SE, Moussa K, Redd TK, Seitzman GD. Adapting to coronavirus disease 2019 with point-of-care outdoor intraocular pressure monitoring. *JAMA Ophthalmol.* 2021 jan. 7. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.6073.

[2] Kyari F, Watts E. How to adapt your eye service in the time of COVID-19. *Community Eye Health.* 2020 set. 1;33(109):14-17.

99. QUANTO TEMPO O NOVO CORONAVÍRUS PERMANECE VIÁVEL EM UM CADÁVER?

Enviado em 11/01/2021

Aproveitando-se do fato de que desde março de 2020 autópsias são obrigatórias no estado de Hamburgo, na Alemanha, em casos de morte associados com infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) confirmados por teste de RT-PCR, investigadores alemães ligados ao Departamento de Medicina Legal do Centro Médico Universitário Hamburg Eppendorf avaliaram a estabilidade e a infectividade desse vírus no período pós-morte. Este estudo, realizado no período de 22 de março a 1º de maio de 2020, foi feito porque ainda não estava clara a possibilidade de transmissão do vírus a partir de cadáveres. Ele acaba de ser publicado no primeiro número de 2021 da revista *Emerging Infectious Diseases* [1].

Esfregaços (*swabs*) de nasofaringe foram feitos nos cadáveres quando de sua entrada naquele departamento, para confirmação do diagnóstico inicial e determinação da carga viral. Não foi observada correlação entre o intervalo pós-morte (medido entre a morte e o resfriamento a 4°C) cuja mediana foi de 17,8 horas, e a carga de RNA viral dos cadáveres. A análise da estabilidade pós-morte do RNA do SARS-CoV-2 foi feita em 11 cadáveres com intervalos pós-morte curtos (mediana de 5,7 horas, variação de 2,9 a 32 horas). A carga viral foi determinada em uma série de nove esfregaços de faringe feitos sequencialmente entre 0 e 168 horas após a admissão. O RNA do SARS-CoV-2 foi detectado em níveis constantes em todos os pontos analisados. Na faringe de seis cadáveres foi verificado que o novo coronavírus replicava até 35 horas após o óbito.

Embora reconheçam ter estudado um número pequeno de cadáveres, e de pacientes com imunodepressão grave, os autores concluem que há alta infectividade potencial em cadáveres humanos, o que implica na necessidade de adoção de cuidados e de conscientização dos profissionais envolvidos com o seu manuseio. De acordo com eles estudos futuros devem avaliar a persistência do SARS-CoV-2 por tempo superior a uma semana, e em cadáveres com cargas de vírus iniciais mais baixas. Recomendam que todo contato com cadáveres siga as orientações de um guia publicado pela Organização Mundial da Saúde em setembro de 2020 [2].

Marc Gozlan resume este artigo alemão em seu blog *Réalités Médicales*, publicado no jornal francês *Le Monde* [3]. Gozlan explica que para se compreender como um vírus pode se multiplicar em um cadáver é necessário saber que o óbito de uma pessoa não implica em que todas as células de seu organismo morram ao mesmo tempo. Na realidade certas células morrem antes do que outras, como é o caso das intestinais, cuja morte é muito rápida. Já determinadas células-tronco de músculo esquelético humano podem sobreviver até 17 dias após a morte e, uma vez colocadas em cultura, podem se regenerar e se diferenciar em miócitos perfeitamente funcionais. Também já se demonstrou que células-tronco de medula óssea de camundongos podem permanecer viáveis após quatro dias da morte dos animais, e reconstituir todas as linhas celulares sanguíneas após o transplante desta medula para camundongos irradiados. Além disso já se demonstrou, em humanos, que o vírus da gripe pode permanecer estável em vários tecidos (traqueia, pulmões, fígado, baço, pâncreas, cérebro) e manter sua infectividade várias horas após o óbito.

REFERÊNCIAS

[1] Heinrich F, Meissner K, Langenwalder F, Püschel K, Nörz D, Hoffmann A, *et al.* Postmortem stability of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal mucosa. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(1):329-

331. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2701.203112>.

[2] World Health Organization. Infection prevention and control for the safe management of a dead body in the context of COVID-19: interim guidance. World Health Organization. 2020 set. 4. Disponible em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334156>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

[3] Gozlan M. Le SARS-CoV-2 continue de se répliquer jusqu'à 35 heures après le décès. *Le Monde*. 2021 jan. 5. Disponible em: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/01/05/le-sars-cov-2-continue-de-se-repliquer-jusqua-35-heures-apres-le-deces/>.

100. DISPONIBILIDADE DE VACINAS CONTRA A COVID-19 NO CANADÁ

Enviado em 07/01/2021

O sítio eletrônico *The Conversation* tem edições em diferentes países e em várias línguas, que publicam artigos escritos por pesquisadores e professores universitários. Agora no início de 2021 várias edições têm rerepresentado os artigos mais lidos em 2020. O segundo artigo mais lido da edição franco-canadense, publicado em novembro, fala sobre a disponibilidade de vacinas contra a COVID-19 (obviamente, no Canadá), assunto também de grande interesse atual no Brasil [1]. Vale a pena resumir-lo para o leitor poder comparar lá e cá e julgar por si mesmo.

Segundo a autora do artigo, Aïssatou Sow, doutoranda em virologia molecular do Instituto Nacional de Pesquisa Científica, em seu planejamento de compra de vacinas contra a COVID-19 o Canadá não colocou todos os ovos na mesma cesta. Aquele país firmou acordos com empresas farmacêuticas fabricantes de sete vacinas candidatas: Pfizer/BioNTech, Moderna, Sanofi/GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Novavax, AstraZeneca e Medicago. Reservou um total de 414 milhões de doses de vacinas. Para um país com cerca de 37 milhões de habitantes! E, como bem lembra Sow, diversificou bastante os tipos de vacina reservados, incluindo produtos de plataformas tecnológicas tradicionais a inovadoras.

Duas delas – a da Pfizer e a da Moderna – são vacinas de RNA, que estão sendo as primeiras desta plataforma a entrar no mercado em todos os tempos, com autorização para uso emergencial ou autorização para comercialização condicional, dependendo do país. No Canadá, o uso de ambas foi autorizado pela agência reguladora daquele país, Health Canada, no mês de dezembro de 2020. Essas vacinas contêm moléculas de RNA mensageiro envelopadas em nanopartículas de lípidos, que são responsáveis, uma vez dentro das células, por instruir a síntese da proteína S (da espícula, *spike*, do SARS-CoV-2). Esta proteína é o imunógeno, ou seja, induz a produção de anticorpos e estimula a imunidade celular que levarão à proteção do organismo contra a COVID-19. Análises interinas de ensaios clínicos de fase III, ainda em andamento, mostraram que essas vacinas têm eficácia em torno de 95% nos adultos, inclusive em idosos, mas por ora não se sabe se ela se manterá nessa magnitude ao longo do tempo. O Canadá reservou 76 milhões de doses da vacina da Pfizer e 56 milhões de doses da vacina da Moderna. A vacinação com esses produtos já foi iniciada naquele país.

Outras duas vacinas, a da Janssen (Johnson & Johnson) e a da AstraZeneca/Universidade de Oxford, são vacinas de plataforma de vetor viral não replicante, também inovadora, que usam como “cavalo de Tróia”, respectivamente, um adenovírus humano e um adenovírus de chimpanzé que são geneticamente modificados para não ser capazes de se multiplicar, e que exprimem a proteína S. Ambas as vacinas estão com ensaios clínicos de fase III em andamento, mas a da AstraZeneca já recebeu autorização para uso emergencial no Reino Unido. Foram reservadas pelo Canadá 38 milhões de doses da vacina da Johnson & Johnson, e 20 milhões da vacina da AstraZeneca. Esta última é a mesma vacina que deverá ser fabricada no Brasil por Bio-Manguinhos por um acordo que envolve a transferência de tecnologia da AstraZeneca para o produtor brasileiro.

A vacina da Novavax utiliza uma plataforma de proteínas recombinantes, categoria vacina de subunidades de proteína, e é composta da proteína S e de um adjuvante, cuja função é de aumentar a resposta imunitária ao imunógeno. Está com ensaio clínico de fase III em andamento, e 76 milhões de doses desta vacina foram reservadas pelo Canadá. A vacina da Sanofi Pasteur/

GSK também é de subunidades e tem um adjuvante. De acordo com Sow está com estudos clínicos fases I e II em andamento. O Canadá reservou 72 milhões de doses desta vacina.

Poucos já devem ter ouvido falar da empresa canadense Medicago, que fica na província do Quebec. Esta empresa desenvolveu uma vacina candidata contra a COVID-19 composta de partículas pseudovirais, que é uma outra categoria da plataforma de proteínas recombinantes. Essas partículas são produzidas a partir de plantas infectadas por bactérias geneticamente modificadas para produzir diversas proteínas do SARS-CoV-2. Esta vacina está na fase I de investigação clínica. Um total de 76 milhões de doses desta vacina foram reservadas pelo Canadá.

Lá foi feito assim.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Conforme uma matéria publicada pela BBC em 19 de fevereiro de 2021, o Canadá estava tendo dificuldades em receber as vacinas que aquele país já havia autorizado até aquela ocasião, e por isso apenas 3 por cento dos canadenses havia recebido pelo menos uma dose de vacina, o que o colocava no vigésimo lugar entre os países que mais vacinaram em relação à sua população [2].

REFERÊNCIAS

[1] Sow AA. Vaccins contre la Covid-19: où en sommes-nous au Canada? *The Conversation*. 2020 nov. 10. Disponível em <https://theconversation.com/vaccins-contre-la-covid-19-ou-en-sommes-nous-au-canada-148166>.

[2] BBC. Why Canada is falling behind in Covid vaccinations. *BBC News*. 2021 fev. 19. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/world-us-canada-56035306>.

101. VIGILÂNCIA GENÔMICA, IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES DO NOVO CORONAVÍRUS, E ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 18/01/2021

Nas últimas semanas tem se falado muito na mídia sobre o surgimento de novas variantes do novo coronavírus (SARS-CoV-2) no Reino Unido, na África do Sul e, mais recentemente, no Brasil. Mas o que são essas variantes, e qual a sua importância prática?

Vicente Soriano, da Universidade Internacional de la Rioja, explica, em artigo publicado na edição espanhola do *site The Conversation*, a diferença entre os termos mutante, variante e cepa, que vêm sendo empregados na prática como se fossem intercambiáveis [1]. De acordo com Soriano, uma mutação é uma mudança pontual em uma sequência genética. Os vírus RNA apresentam mutações durante a sua replicação, o que ocorre com mais frequência neles do que nos vírus DNA. Os coronavírus, porém, que são vírus RNA, apresentam menos mutações do que outros vírus deste grupo porque têm uma enzima nuclease corretora de erros. Uma variante do vírus pode incluir uma ou mais mutações, e sua circulação numa população vai depender de ela apresentar ou não alguma vantagem evolutiva que lhe seja conferida por essa(s) mutação(ões), assim como do chamado “efeito fundador”, ou seja, será determinado pelas condições ambientais que favoreçam sua transmissão, como aglomerações e falta de distanciamento social. Por fim, chama-se cepa à variante que tem propriedades fenotípicas que as diferencie das demais, como maior transmissibilidade ou virulência.

Sabe-se que novas variantes do SARS-CoV-2 vêm surgindo, quando e onde, pelo crescimento exponencial da vigilância genômica, pela qual cientistas acompanham as mudanças no genoma desses coronavírus. Em matéria publicada na revista britânica *Nature*, David Cyranoski discute o presente e o futuro explica como está sendo feita a vigilância genômica do novo coronavírus e discute sua importância para o controle da pandemia de COVID-19 [2].

Segundo Cyranoski, embora a vigilância genômica tenha crescido muito e passado a ser vista como uma ferramenta que pode orientar de forma rápida tomadas de decisão em saúde pública, ela ainda se distribui de forma muito irregular no mundo, sendo ainda incipiente na maioria dos países de baixa e média renda, mas também necessitando crescer e ser melhor distribuída em países como os Estados Unidos. Considera-se que uma vigilância adequada em nível mundial dependa do sequenciamento e compartilhamento de uma quantidade de genomas suficiente para detectar mutações e variantes de potencial interesse à medida que elas apareçam. Cyranoski menciona a GISAID (<https://www.gisaid.org/>), uma base de dados *online* sem fins lucrativos para fins de compartilhamento de genomas virais. Esta base tem uma cobertura geográfica não desprezível, com dados de mais de 140 países, porém a maioria deles subiu até agora um número pequeno de sequências. O Reino Unido (45%) e a Dinamarca (7%) são, sozinhos, responsáveis por mais da metade dos genomas de SARS-CoV-2 da base de dados, até o momento.

Um grupo que, não obstante ter recursos limitados, vem apresentando um trabalho que já produziu resultados, é a *Network for Genomic Surveillance* da África do Sul, fundada em junho de 2020, e que tem a capacidade de sequenciar apenas uma amostra aleatória de 50 a 100 genomas por semana. Esta rede, em resposta à observação de um número elevado de casos observados numa província sul-africana, identificou uma nova variante de SARS-CoV-2, responsável pela grande maioria das novas infecções. Esta variante, denominada 501Y.V2 apresenta oito mutações na pro-

teína S (de *spike*, espícula), através da qual o vírus entra nas células, e foi feita a hipótese de que estas mutações teriam aumentado a transmissibilidade do vírus, o que explicaria ele ter se espalhado tão rapidamente. A principal preocupação era com a mutação denominada N501Y.

De acordo com a matéria do *Nature*, os achados sul-africanos foram compartilhados com um investigador da Universidade de Edimburgo, no Reino Unido. Os britânicos exploraram as dezenas de milhares de sequências disponíveis no banco de dados de seu *COVID-19 Genomics Consortium* (COG-UK), e encontraram uma variante que compartilhava aquela mutação. Esta variante, que hoje é conhecida como B.1.1.7, tem ainda uma série de outras mutações preocupantes – um total de dezessete – que, juntas, podem explicar a sua rápida disseminação observada naquele país no final de 2020. Não há evidência que esta variante seja mais virulenta do que as demais.

As descobertas dessas variantes tiveram consequências práticas, como a restrição ou maior rigor no monitoramento da circulação de pessoas oriundas desses países para outros. Este impacto da vigilância na determinação de políticas de saúde pública que podem ter prevenido a ocorrência de casos de COVID-19 e mortes é considerado um aval à importância da vigilância genômica do SARS-CoV-2. Havia dúvidas quanto a isso quando se pensou nessa iniciativa, tendo em vista o fato de que os coronavírus mutam muito mais lentamente do que os vírus da influenza.

Os Estados Unidos não têm tido até agora o mesmo sucesso na vigilância genômica. O total de genomas de SARS-CoV-2 compartilhados no GISAID correspondem a apenas 0,3% do total de casos de infecção por este vírus diagnosticados naquele país, enquanto as porcentagens para Reino Unido, Dinamarca e Austrália são, respectivamente, de 5%, 12% e 60%. Não há nos Estados Unidos um sistema nacional de vigilância genômica, nem tampouco cobertura uniforme de todo o país, de forma que a detecção de uma nova variante pode ser mais ou menos rápida dependendo de onde ela ocorrer.

A variante brasileira, observada inicialmente em Manaus, mas já detectada no Japão em viajantes que estiveram no Brasil, foi denominada P.1, conforme matéria publicada na revista *Science* [3]. Esta variante causa preocupação por ter surgido em um local onde existe uma alta prevalência na população de portadores de anticorpos contra o SARS-CoV-2. Uma possível explicação é a de que a nova variante tenha a capacidade de evadir a resposta imune de pessoas infectadas previamente por outras variantes de SARS-CoV-2, o que resta a ser determinado, mas o aumento de casos ora observado naquela cidade também pode ser devido à sua maior transmissibilidade, ou a ambas as causas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) já se pronunciou no sentido de incentivar os países a aumentar sua vigilância genômica de forma a permitir uma detecção rápida de novas mutações e variantes, particularmente nas áreas de maior transmissão da COVID-19.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo matéria da BBC News, até 31 de março de 2021 o GISAID contava com mais de 940 mil sequências do SARS-CoV-2 em sua plataforma a nível global, enquanto até 22 de março a América Latina e o Caribe haviam registrado menos de 14 mil, de acordo com a Rede Regional de Vigilância Genômica de COVID-19, que tem apoio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) [4].

REFERÊNCIAS

[1] Soriano V. La vacunación contra la covid-19 debe ser rápida y masiva para que el virus no tenga escapatoria. *The Conversation*. 2021 jan. 13. Disponível em: <https://theconversation.com/>

la-vacunacion-contr-la-covid-19-debe-ser-rapida-y-masiva-para-que-el-virus-no-tenga-escapatoria-153126.

[2] Cyranoski D. Alarming COVID variants show vital role of genomic surveillance. Nature. 2021 jan. 15. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00065-4>.

[3] Kupferschmidt K. New coronavirus variants could cause more reinfections, require updated vaccines. Science. 2021 jan. 15. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/new-coronavirus-variants-could-cause-more-reinfections-require-updated-vaccines>.

[4] Serrano C. Baixa vigilância sobre variantes na América Latina vira ameaça ao mundo. BBC news. 2021 abr. 5. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-56614316>.

102. GORILAS EM ZOOLOGICO NORTE-AMERICANO SÃO INFECTADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS. E OS OUTROS ANIMAIS SELVAGENS?

Enviado em 20/01/2021

O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos anunciou, em 11 de janeiro de 2021, que três gorilas das planícies ocidentais (*western lowland gorillas*) do zoológico de San Diego testaram positivo para o novo coronavírus (SARS-CoV-2). Segundo matéria publicada na revista de divulgação científica *The Scientist*, trata-se dos primeiros casos confirmados de infecção por este vírus em grandes símios [1].

Os gorilas apresentaram apenas tosse, coriza e uma certa letargia. É provável que tenham adquirido a doença de um trabalhador do zoológico que teve infecção assintomática. O diagnóstico laboratorial foi feito a partir de amostras de fezes e confirmado junto aos *National Veterinary Services Laboratories*, do Departamento de Agricultura. Os três animais infectados foram mantidos juntos com outros cinco não infectados e monitorados de perto. Isso foi decidido porque o bando tem apenas um macho adulto, que é o líder, e foi considerado preferível mantê-los assim.

Primatologistas estão preocupados com a possibilidade de o vírus atingir populações selvagens desses gorilas, que declinaram em mais de 60 por cento nas duas últimas décadas em consequência da caça ilegal e doença, particularmente causada pelo vírus Ebola. Cientistas revelaram preocupação com o risco de infecção desses animais pelo SARS-CoV-2, que seria alto já que a sequência proteica de seus receptores ECA2 (nos quais o vírus se liga para entrar nas células) é idêntica à dos humanos. Outras espécies de primatas não humanos são suscetíveis ao novo coronavírus e têm sido usados em experimentos para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, nos quais eles recebem as vacinas (ou placebo) e são depois expostos ao SARS-CoV-2. Centros de pesquisa em primatas têm tomado precauções desde o início da pandemia para a proteção desses animais de infecção pelo novo coronavírus a partir de seus cuidadores e de visitantes [2].

Já se demonstrou que também animais domésticos (cães e, principalmente, gatos) e animais selvagens de zoológicos podem se infectar naturalmente pelo novo coronavírus, geralmente a partir de humanos assintomáticos. Antes dos gorilas já haviam sido constatadas infecções em grandes felinos (leões, tigres e leopardos da neve). É bem conhecida também a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 do vison, observada em grandes criações desse animal em cativeiro para exploração de sua pele. Aliás, a transmissão do novo coronavírus para humanos por animais só foi comprovada até hoje a partir do vison. Recentemente o Departamento de Agricultura norte-americano confirmou um caso de infecção pelo SARS-CoV-2 em um vison selvagem capturado nas imediações de uma fazenda de criação de visons do estado de Utah onde estava ocorrendo um surto da doença.

Runstadler e Sawatzki, dois cientistas da Escola Cummings de Medicina Veterinária da Universidade Tufts, estão conduzindo um estudo em que avaliam o potencial de transmissão do novo coronavírus de humanos para animais domésticos e selvagens, sobre o qual eles escrevem em artigo publicado na edição norte-americana do *site The Conversation* [3]. No artigo, os autores explicam que o chamado *spillover* (transbordamento), palavra usada para se referir ao movimento de um patógeno de uma espécie para outra, não ocorre com muita facilidade. Segundo eles, para infectar uma nova espécie o vírus tem que ser capaz de se ligar a uma proteína na célula para nela entrar, ao mesmo tempo que deve ser capaz de se desvincular de um

sistema imune que ele não havia encontrado antes, e se replicar em quantidade suficiente para ser transmitido para outro animal. Desta forma, em geral quanto mais próximas são duas espécies maior a probabilidade de elas compartilharem o mesmo vírus, como no caso do homem e dos primatas não humanos.

Há vírus que permanecem restritos a uma única espécie ou a outras espécies próximas, enquanto outros são capazes de saltos para espécies muito diferentes. Entre estas últimas chama a atenção o caso dos vírus da influenza, capazes de infectar de pardais a baleias, o que também é uma característica dos coronavírus. Por isso é importante se determinar quantas e quais espécies podem ser capazes não só de se infectar pelo SARS-CoV-2, mas também de manter a sua circulação.

O estudo da Universidade de Tufts já está em andamento, e até o momento da redação do artigo haviam sido testados 300 animais selvagens de mais de 20 espécies, incluindo morcegos, focas e coiotes, nenhum dos quais mostrou evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 seja por detecção do RNA do vírus em esfregaço (*swab*) ou detecção de anticorpos por sorologia. Segundo os autores, outros pesquisadores estão envolvidos em projetos de vigilância de animais selvagens em locais onde sabidamente houve infecção de animais que vivem em cativeiro. A detecção do caso de infecção do vison selvagem citado acima foi produto de um desses projetos. Existe uma preocupação com espécies ameaçadas de extinção, como o furão de pés pretos (*black footed ferret*), que é parente próximo do vison e que se teme ser muito suscetível ao novo coronavírus.

Runstadler e Sawatzki alertam que o principal risco ligado ao *spillover* é o SARS-CoV-2 encontrar novos reservatórios animais, a partir dos quais ele poderia ser reintroduzido em populações humanas no futuro. Na verdade, isso já foi verificado na prática, em pequena escala, na transmissão homem-vison-homem em criações de visons na Dinamarca.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Depois dos casos de infecção de seus gorilas pelo SARS-CoV-2 o Zoológico de San Diego decidiu vacinar seus grandes símios. Seis bonobos, quatro orangotangos, e três gorilas receberam uma vacina experimental desenvolvida pela companhia farmacêutica veterinária Zoetis, segundo informa matéria da *NPR* [4]. A vacina é de plataforma de subunidade de proteína, como a da Novavax, mas usa um adjuvante diferente, e ainda não está aprovada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos.

REFERÊNCIAS

[1] Kozlov M. US confirms world's first SARS-CoV-2 cases in gorillas. *The Scientist*. 2021 jan. 12. Disponível em: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/us-confirms-worlds-first-sars-cov-2-cases-in-gorillas-68347>.

[2] Yeager A. US Primate Centers Work to Protect Animals from COVID-19. *The Scientist*. 2020 mar. 19. Disponível em: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/us-primate-centers-work-to-protect-animals-from-covid-19-67294>.

[3] Runstadler J, Sawatzki K. Is COVID-19 infecting wild animals? We're testing species from bats to seals to find out. *The Conversation*. 2021 jan. 19. Disponível em: <https://theconversation.com/is-covid-19-infecting-wild-animals-were-testing-species-from-bats-to-seals-to-find-out-151467>.

[4] Tesfaye E. Zoo vaccinates apes to protect both animals and humans from COVID-19. *NPR*. 2021 mar. 16. Disponível em: <https://www.npr.org/2021/03/16/975405670/zoo-vaccinates-apes-to-protect-both-animals-and-humans-from-covid-19>.

103. COVID-19 E DIMINUIÇÃO DA EXPECTATIVA DE VIDA: “SE MORRER É RUIM, PERDER A VIDA É BEM PIOR”

Enviado em 25/01/2021

O impacto da pandemia de COVID-19 na expectativa de vida tem sido objeto de estudos porque, se por um lado o número de mortos por esta doença no mundo é enorme e já tenha ultrapassado 2,1 milhões (WHO Coronavirus Disease – COVID-19 – Dashboard; <https://covid19.who.int/>; consulta em 24 de janeiro de 2021), a maioria dos óbitos tem ocorrido em pacientes idosos.

Harry Wetzler e colaboradores postaram no *site medRxiv* o *preprint* de um artigo no qual eles predizem o número de anos de vida perdidos pela COVID-19 nos Estados Unidos até o final de agosto de 2020 [1]. Anos de vida perdidos representam a soma das diferenças entre a esperança de vida na idade da morte e a idade da morte. Segundo os autores, nos meses de março a maio de 2020 a COVID-19 causou 12 035 óbitos a mais do que doenças cardíacas isquêmicas nos Estados Unidos, mas os anos de vida perdidos por estas (12,4) foram 1,5% mais altos do que pela COVID-19 (10,8). Em sua projeção, no final de agosto de 2020 a COVID-19 ultrapassaria as doenças cardíacas isquêmicas como a causa principal de óbitos, assim como de anos de vida perdidos nos Estados Unidos.

Na introdução de seu artigo, Wetzler *et al* contam o surgimento do conceito de “anos potenciais de vida perdidos”, que surgiu em 1947 numa tentativa de retratar a gravidade de doenças de uma forma que não é explicada apenas pelos dados de mortalidade. Segundo eles o conceito de anos de vida perdidos evoluiu anos mais tarde com o surgimento dos estudos sobre carga de doença. O conceito inicial também foi modificado para inclusão dos anos de vida ajustados por deficiência (a conhecida sigla inglesa DALY – *disability-adjusted life years*) e dos anos vividos com deficiência.

O achado de que cada óbito por COVID-19 cause mais de uma década de vida perdida nos Estados Unidos pode não parecer óbvio ou intuitivo para muitos. Até porque pode-se pensar, pelo fato de que morrem muito mais por COVID-19 pessoas idosas, que estas morreriam de qualquer forma, por outra causa, nos meses seguintes. Este é o chamado “efeito de colheita”, pelo qual em eventos como ondas de calor e epidemias morreriam principalmente as pessoas mais vulneráveis, morte essa apenas antecipada de poucas semanas ou meses.

A perda de anos de vida pela COVID-19 foi objeto de matéria da jornalista Sylvie Logean, publicado no jornal suíço *Le Temps* [2]. Logean cita vários estudos que chegam à mesma conclusão de que apenas uma minoria das pessoas falecidas por COVID-19 teria morrido caso não houvesse adquirido esta doença. Além do trabalho de Wetzler *et al*, é citado um estudo escocês que analisou dados italianos, e no qual as vítimas fatais da COVID-19 teriam perdido, em média, 11 anos de vida. Em outro estudo incluído pela jornalista, em que foram estudados óbitos por COVID-19 observados em 42 países, a média de anos perdidos por cada morte por esta doença foi ainda maior, de 14,5 anos. Segundo seus autores, esta cifra seria de duas a seis vezes mais alta do que se observa na gripe sazonal, dependendo do ano.

Não é fácil se estimar o número de anos que uma pessoa viveria se não morresse por COVID-19. Dados completos podem não estar disponíveis, mas mesmo levando-se em conta que as estimativas não sejam tão precisas ou possam conter algum viés, esses estudos mostram estimativas consistentes que indicam que o número de anos de vida perdidos tem uma magnitude bem acima do que alguns possam pensar com base na hipótese do efeito colheita.

Wetzler *et al.*, em seu *preprint* postado em meados de junho de 2020, comentam que se houvesse uma segunda onda significativa no outono – como de fato ocorreu, e está em andamento –, a COVID-19 destronaria as doenças cardíacas isquêmicas como a causa número 1 de anos de vida perdidos nos Estados Unidos, posição que elas mantinham há trinta anos. Os autores concluem seu artigo com a curiosa constatação de que “se morrer é ruim, perder a vida é bem pior”. A COVID-19 tem feito muita gente perder a vida.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Estudo espanhol publicado em 18 de fevereiro de 2021 estimou um total de 20,5 milhões de anos de vida perdidos globalmente pela COVID-19, calculados com base em dados de 81 países onde ocorreram cerca de 1,28 milhões de óbitos por essa doença [3]. O número médio de anos perdidos por morte foi de 16. Os anos de vida perdidos nos países mais afetados foi de 2 a 9 vezes mais alto do que a média causada pela gripe e quase um terço das mortes foi em pessoas mais jovens do que 55 anos.

REFERÊNCIAS

- [1] Wetzler HP, Wetzler EA, Cobb HW. COVID-19: how many years of life lost? *medRxiv preprint*. 2020 jun. 18. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20050559>.
- [2] Logean S. Des millions d'années de vie perdues dans le monde à cause du Covid-19. *Le Temps*. 2021 jan. 14. Disponível em: <https://www.letemps.ch/sciences/millions-dannees-vie-perdues-monde-cause-covid19>.
- [3] Pifarré i Arolas H, Acosta E, López-Casasnovas G, Lo A, Nicodemo C, Riffe T, *et al.* Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. *Scientific Reports*. 2021 fev. 18;11(1):3504. DOI: 10.1038/s41598-021-83040-3.

104. O SURPREENDENTE CASO DE REMISSÃO DE LINFOMA DE HODGKIN APÓS INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS E A IMUNOTERAPIA

Enviado em 26/01/2021

Quando se pensa que já se ouviu de tudo sobre o novo coronavírus surge a notícia do caso de um paciente que pode ter se beneficiado, e muito, de ter se infectado por esse vírus e desenvolvido COVID-19. Trata-se de um paciente de 61 anos de idade que foi encaminhado para o departamento de hematologia de um hospital britânico para investigação de um quadro de linfadenopatia e perda de peso. O relato de caso foi publicado no *British Journal of Haematology* [1].

O paciente era portador de doença renal crônica terminal secundária a nefropatia por IgA e fazia hemodiálise. Tinha antecedentes de terapia imunossupressiva e de um transplante renal mal sucedido. Foi submetido a uma biópsia de gânglio supraclavicular, a qual revelou tratar-se de um linfoma de Hodgkin, positivo para o vírus de Epstein-Barr (EBV) por PCR. Uma tomografia computadorizada/tomografia por emissão de pósitrons com flúorodesoxiglicose (FDG-PET/CT) revelou que a doença estava no seu estágio III, por ter localização supra e infradiafragmática e envolvimento do baço. Logo após o diagnóstico o paciente foi hospitalizado por ter apresentado quadro de dispneia e broncoespasmo, tendo recebido diagnóstico de COVID-19 com envolvimento pulmonar, laboratorialmente confirmado. Recebeu alta após 11 dias de hospitalização, durante os quais lhe foi dado tratamento de suporte, não tendo recebido corticosteroide ou imunoquimioterapia.

Quatro meses depois, sem ter recebido nenhum tratamento, os gânglios palpáveis haviam diminuído acentuadamente, e um PET/CT de controle mostrou resolução generalizada da linfadenopatia assim como redução da captação metabólica. O artigo mostra as imagens de FDG-PET/CT realizadas por ocasião do diagnóstico e quatro meses após o quadro de COVID-19, e a diferença entre elas é marcante. O número de cópias de EBV por PCR também caiu substancialmente, de 4.800/ml (\log_{10} 3,68) para 413/ml (\log_{10} 2,62).

Na opinião dos autores a infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeou uma resposta imune anti-tumoral, segundo eles já descrita com outras infecções em casos avançados de linfoma não-Hodgkin. Os mecanismos de ação possíveis seriam uma reatividade cruzada de células T patógeno-específicas com antígenos tumorais, ou ativação de células assassinas naturais (*natural killer cells*) por citocinas inflamatórias produzidas em resposta à infecção. Em outras palavras, a infecção pelo novo coronavírus teria curado o linfoma.

O espanhol Ignacio López-Goñi, professor catedrático de microbiologia da Universidade de Navarra, resume e comenta este relato de caso em artigo publicado na versão espanhola do site *The Conversation* [2]. Em seu artigo ele menciona um médico norte-americano, William B. Coley, que viveu no final do século XIX, e que desenvolveu um preparado de bactérias (*Streptococcus pyogenes* e *Serratia marcescens*) que ficou conhecido como toxinas de Coley, que ele usava para o tratamento do câncer.

Com base em sua observação de que pacientes com câncer que sofriam de infecções respondiam melhor do que os não infectados, Coley levantou a hipótese de que infecções estimulavam o sistema imune contra o câncer. De acordo com López-Goñi, durante anos alguns tipos de câncer considerados incuráveis foram tratados nos Estados Unidos com preparados de bactérias e

toxinas, por vezes com sucesso. Tais tratamentos foram abandonados após o surgimento e desenvolvimento de quimioterápicos e da radioterapia. Contudo, argumenta López-Goñi, o princípio básico do tratamento proposto por Coley, hoje conhecido como imunoterapia, era correto, e alguns tipos de câncer são, de fato, sensíveis à estimulação do sistema imune.

O autor espanhol cita como exemplo de imunoterapia no câncer o caso da vacina BCG, que é uma micobactéria atenuada desenvolvida originalmente como vacina contra a tuberculose, e que é usada por via intravesical para o tratamento do câncer de bexiga. O mecanismo de ação seria de estímulo da resposta imune que causa uma inflamação na parede da bexiga que destrói as células cancerosas, pelo menos nas fases iniciais do tumor, em que não há invasão do músculo. William Coley é considerado o pai da imunoterapia. O caso da remissão do linfoma de Hodgkin após um quadro de COVID-19 pode ser visto como um exemplo em que o imunoterápico foi o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

[1] Challenor C, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2021 jan. 2. DOI: 10.1111/bjh.17116.

[2] López-Goñi I. El extraño caso de la curación de un linfoma de Hodgkin por el SARS-CoV-2. *The Conversation*. 2021 jan. 24. Disponível em: <https://theconversation.com/el-extrano-caso-de-la-curacion-de-un-linfoma-de-hodgkin-por-el-sars-cov-2-153870>.

105. PÓS-GRADUANDOS QUESTIONAM POLÍTICA DA INDONÉSIA DE NÃO PRIORIZAR A VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 EM IDOSOS

Enviado em 02/02/2021

Membros da Associação de Estudantes da Indonésia no Reino Unido (PPI UK) acabam de publicar um artigo na versão britânica do *site The Conversation*, no qual apresentam argumentação contrária à política da Indonésia de não incluir idosos (pessoas com 60 anos de idade ou mais) como prioridade para vacinação contra a COVID-19 naquele país [1]. Este artigo tem interesse não só pela política de priorização escolhida naquele país do sudeste asiático, que difere da adotada quase que universalmente, mas também porque na Indonésia a vacina disponível é a da Sinovac. Esta é uma das duas vacinas que já está autorizada e disponível para uso no Brasil, onde é mais conhecida pelo seu nome comercial (Coronavac), e onde já está sendo envasada pelo Instituto Butantan. O Butantan irá fabricá-la aqui daqui a alguns meses, por um acordo de transferência de tecnologia com a empresa chinesa.

Segundo Bimandra Djaafara e colaboradores, o governo indonésio privilegiou para a vacinação contra a COVID-19 trabalhadores de saúde, servidores públicos, e pessoas de 18 a 59 anos. Pessoas de 60 anos ou mais não receberão a vacina da Sinovac, escrevem os autores, fazendo referência a esse estágio inicial de vacinação.

Djaafara *et al* consideram como problemática esta política de priorização, tendo em vista que as taxas de mortalidade pela COVID-19 na Indonésia são as mais altas do sudeste da Ásia, e lá 45% dos óbitos confirmados pela COVID-19 ocorrem justamente em pessoas com 60 anos ou mais. Eles ainda apontam uma contradição desta política com um guia técnico sobre priorização de vacinas do próprio governo indonésio, publicado em 4 de janeiro deste ano, e que incorpora uma recomendação técnica da Organização Mundial da Saúde (OMS) para priorização de trabalhadores de saúde, seguidos, numa segunda fase, por servidores públicos e pessoas de 60 anos ou mais.

O argumento do governo seria de que vacinar pessoas na idade produtiva, que têm uma mobilidade maior do que os idosos, protegerá esses últimos que, na Indonésia, geralmente vivem em lares onde convivem várias gerações de uma mesma família. De acordo com os autores, o governo argumenta que sua estratégia levará à proteção indireta dos familiares de outras faixas etárias.

Outro argumento do governo é de que ainda não há dados que deem suporte ao uso da vacina da Sinovac em idosos, e que esta vacina só foi autorizada pelo BPOM, agência reguladora equivalente à Anvisa no Brasil, para pessoas na faixa etária de 18 a 59 anos de idade.

Os autores defendem sua posição crítica à política de priorização adotada na Indonésia citando a segurança desta vacina em idosos, e a (falta de evidência de) sua eficácia na prevenção da transmissão do vírus.

Segundo Djaafara *et al*, os resultados dos ensaios clínicos de fases 1 e 2 com a vacina da Sinovac, realizados na China, mostraram que ela é imunogênica (induz os vacinados a produzir anticorpos contra o novo coronavírus) e, em idosos saudáveis, bastante segura. Sem abordar os resultados de ensaios clínicos de fase 3 conduzidos na Turquia e no Brasil, os autores relatam que estes dois países aprovaram o uso emergencial desta vacina, e a têm indicado para a imunização de idosos. Lamentam eles que esses resultados não teriam sido avaliados pela agência reguladora indonésia. Vale aqui

o registro de que a Sinovac conduziu três ensaios clínicos de fase 3 com sua vacina, no Brasil, Turquia e Indonésia, e que no Brasil o Instituto Butantan só apresentou para a avaliação de uso emergencial os resultados interinos do estudo em andamento realizado aqui. Aparentemente, na Indonésia, só foram apresentados os resultados interinos do estudo lá conduzido.

As vacinas contra a COVID-19 que até agora foram aprovadas para uso emergencial no mundo o foram com base na sua segurança e na sua eficácia na proteção contra formas sintomáticas de COVID-19 em ensaios clínicos. Em nenhuma delas, inclusive a da Sinovac, foi ainda demonstrada sua eficácia em prevenir a transmissão do coronavírus. Embora os autores não explicitem isso no texto, a ausência de evidência de proteção contra infecção enfraqueceria o argumento utilizado pelo governo de que os jovens vacinados estariam protegendo os idosos com quem convivem em suas residências. Note-se que ausência de evidência não quer dizer evidência de ausência, ou seja, resta a ser determinado se a vacina da Sinovac e outras conferem ou não proteção contra infecção pelo SARS-CoV-2.

Djaafara *et al* defendem que a agência reguladora indonésia deveria utilizar dados de estudos conduzidos em outros países adicionalmente ao do ensaio clínico realizado naquele país, o que, segundo eles, faria com que ela levasse em consideração evidências que dariam maior suporte à utilização da vacina Coronavac na imunização de idosos. Se assim fosse (ou for), a política de priorização poderia mudar, passando os idosos para a linha de frente de prioridades, o que, segundo os autores, deveria otimizar a redução de hospitalizações e óbitos por COVID-19 naquele país numa situação de disponibilidade limitada da vacina, o que tem sido a regra nos países de baixa e média renda.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Segundo matéria publicada em um jornal local, a Indonésia anunciou que, após uma rodada inicial de vacinação contra a COVID-19 em profissionais da área da saúde iniciaria, em meados de fevereiro de 2021, uma segunda rodada dedicada à imunização de 16,9 milhões de trabalhadores do setor público e 21,6 milhões de idosos [2]. A vacina utilizada na Indonésia, conforme informado no artigo de Djaafara *et al*, é a da Sinovac, que tem um acordo de transferência de tecnologia com a empresa estatal indonésia PT Bio Farma (Persero), semelhante ao que existe entre a Sinovac e o Instituto Butantan.

REFERÊNCIAS

[1] Djaafara B, Andiwijaya FR, Verisqa F, Fadilah I, Saraswati K, Maulida R. Indonesia's decision to prioritise COVID-19 vaccination to citizens aged 18-59 years old questionable. *The Conversation*. 2021 fev. 1. Disponível em: <https://theconversation.com/indonesias-decision-to-prioritise-covid-19-vaccination-to-citizens-aged-18-59-years-old-questionable-153883>.

[2] Bona MF. Indonesia to begin phase two of Covid vaccination. *Jakarta Globe*. 2021 fev. 15. Disponível em: <https://jakartaglobe.id/news/indonesia-to-begin-phase-two-of-covid-vaccination>.

106. LESÕES OCULARES EM CRIANÇAS POR ANTISSÉPTICOS À BASE DE ÁLCOOL A PARTIR DE DISPENSADORES DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 04/02/2021

Uso de álcool em gel e de outros antissépticos, e a lavagem das mãos com água e sabão, fazem parte das medidas preconizadas para prevenir a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) por fômites (objetos inanimados). Particularmente o álcool em gel está disponível em praticamente qualquer lugar onde se vá, seja loja, supermercado, consultório, restaurante. Em vários desses locais ele está disponível por dispensadores acionados pelas mãos ou, por vezes, pelos pés. Dois artigos publicados em uma revista especializada em oftalmologia mostram que há um risco, sobre o qual poucos estão atentos, de lesões oculares em crianças por antissépticos à base de álcool a partir de alguns tipos de dispensadores [1, 2].

Investigadores franceses ligados aos Centros de Controle de Envenenamento daquele país – equivalentes aos nossos Centros de Informação Toxicológica – se propuseram a estudar se houve alguma mudança após o início da pandemia na ocorrência e gravidade de lesões oculares na faixa pediátrica por exposição a sanitizantes para mãos de base alcoólica [1]. Foi feito um levantamento retrospectivo de casos de exposição ocular a agentes químicos em crianças menores de 18 anos entre 1º de abril e 24 de agosto de 2020 na base nacional de dados dos Centros de Controle de Envenenamento franceses e de um hospital de referência de oftalmologia pediátrica em Paris. Os casos em que houve exposição a sanitizantes para mãos de base alcoólica nesse período foram comparados com os ocorridos entre os meses de abril e agosto em 2019.

Nos períodos analisados observou-se 7 vezes mais casos pediátricos de exposição ocular a sanitizantes para mãos de base alcoólica em 2020 (9,9% das exposições pediátricas oculares) do que em 2019 (1,3%) na base de dados, com uma diferença de 8,6% (intervalo de confiança de 95% de 7,4% a 9,9%). O número de casos ocorrido no período observado aumentou progressivamente com o passar dos meses (de 16,4% em maio para 52,4% em agosto). Também o número de admissões no hospital oftalmológico foi muito maior em 2020 do que no ano anterior (16 crianças versus 1). A média de idade (desvio padrão) das crianças admitidas em 2020 foi de 3,5 (1,4) anos. Oito delas apresentaram úlcera de córnea ou conjuntival, que em 6 dos casos envolvia mais de 50% da superfície corneana. Segundo os autores, não obstante a importância dos antissépticos de mãos com base alcoólica para o controle da transmissão do SARS-CoV-2, eles devem ser usados com cuidado e mantidos fora do alcance de crianças pequenas.

A composição de sanitizantes para mãos é variável de acordo com o produto usado. No artigo francês cita-se o etanol a 80% e o isopropanol a 75% [1], enquanto um outro artigo publicado no mesmo número da mesma revista, e que relata dois casos de lesões oculares em crianças de 4 e 5 anos, na Índia, informa que a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* recomenda concentrações de 60 a 90% dos mesmos álcoois [2]. Estes produtos são extremamente irritantes para os olhos. O etanol é usado em vários procedimentos oftalmológicos para debridamento epitelial, em concentrações de 20% aplicado por um máximo de 30 segundos.

Crianças pequenas podem sofrer lesões oculares graves pelo contato inadvertido com esses produtos, que frequentemente são disponibilizados em locais públicos em dispensadores que ficam ao nível da cintura de adultos, mas a nível dos olhos, ou um pouco acima, de crianças pequenas. Os dois casos indianos tiveram boa evolução e não apresentaram sequelas, mas na

série de casos do hospital oftalmológico francês algumas crianças tiveram lesão ocular grave, sendo que duas delas tiveram destruição tão importante do epitélio da córnea que necessitaram como tratamento transplante de membrana amniótica. Tais lesões, em locais em que o acesso a atendimento e tratamento oftalmológico fosse demorado, poderiam ter levado à perda da visão dos olhos acometidos.

Para a prevenção de lesões oculares decorrentes de antissépticos à base de álcool a partir de dispensadores, Yangzes *et al*, autores do trabalho indiano, recomendam: a) promoção da lavagem de mãos com água e sabão em lugar do uso de sanitizantes com base alcoólica, particularmente em casa; b) ensino e treinamento das crianças sobre como usar esses sanitizantes; c) disponibilização em shoppings e lojas de dispensadores separados para crianças, com altura abaixo no nível da face; e d) sinalização próxima aos dispensadores, que alerte sobre o risco do contato dos sanitizantes com os olhos. Tal sinalização deve também conter orientação sobre irrigação do(s) olho(s) afetado(s) com água como tratamento a ser iniciado tão logo for possível após a exposição química.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Não se trata de um problema restrito à pediatria. Caso de lesão ocular por álcool em gel foi descrito em uma mulher de 32 anos em Hong Kong [3]. A mulher, que não usava óculos ou lentes de contato, tentava retirar o pouco de álcool em gel que restava num frasco quase vazio espremendo-o com sua mão direita, quando parte do gel foi ejetado acidentalmente no seu olho esquerdo.

REFERÊNCIAS

- [1] Martin GC, Le Roux G, Guindolet D, Boulanger E, Hasle D, Morin E, *et al*. Pediatric eye injuries by hydroalcoholic gel in the context of the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Ophthalmol*. 2021 jan. 21. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.6346.
- [2] Yangzes S, Grewal S, Gailson T, Grewal SPS. Hand sanitizer-induced ocular injury: a COVID-19 hazard in children. *JAMA Ophthalmol*. 2021 jan. 21. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.6351.
- [3] Au SCL. Hand sanitizer associated ocular chemical injury: a mini-review on its rise under COVID-19. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2020 out. 21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474891/>. DOI: 10.1026/j.visj.2020.100881.

107. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CATALÃO MOSTRA QUE TERAPIA PÓS-EXPOSIÇÃO COM HIDROXICLOROQUINA NÃO PREVINE COVID-19 NEM INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 08/02/2021

O uso da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 foi proposto com base em sua ação *in vitro* de bloqueio da disseminação do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em cultura de células. Seu uso no tratamento de formas graves de COVID-19, adotado por muitos clínicos e intensivistas nos primeiros meses da pandemia, já se provou ineficaz em ensaios clínicos randomizados controlados. Contudo, há ainda quem defenda a utilização da hidroxicloroquina logo após o contato com pessoas com a doença em atividade, a chamada profilaxia pós-exposição, ou tão logo surjam os primeiros sintomas de doença, o que no Brasil tem sido chamado de tratamento precoce.

Para avaliar a eficácia da profilaxia pós-exposição da COVID-19 com hidroxicloroquina um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo foi conduzido nos Estados Unidos e Canadá, e os resultados publicados online em agosto de 2020 [1]. Participaram desse estudo adultos com exposição domiciliar ou ocupacional a uma pessoa com COVID-19 a uma distância de menos de 6 pés (cerca de 1,83 m) por mais de 10 minutos sem estar usando máscara nem protetor ocular (exposição considerada de alto risco), ou usando máscara mas sem protetor ocular (exposição de risco moderado). Em até 4 dias após a exposição essas pessoas foram randomizadas para receber placebo ou hidroxicloroquina por cinco dias. O desfecho primário do estudo foi COVID-19 diagnosticada laboratorialmente ou doença compatível com COVID-19 dentro de 14 dias.

Foram incluídos no estudo 821 participantes assintomáticos, 87,6% dos quais com exposição a pessoa com COVID-19 considerada de alto risco. A incidência de doença compatível com COVID-19 foi de 11,8% (49 casos de 414 participantes) no grupo da hidroxicloroquina e de 14,3% (58 de 407) no grupo placebo. A diferença absoluta entre as incidências nos dois braços do estudo foi de -2,4% (intervalo de confiança de 95% de -7,0% a 2,2%, $p = 0,35$). Eventos adversos (nenhum deles considerado grave) foram muito mais frequentemente observados no grupo da hidroxicloroquina (40,1% vs. 16,8%). Esse estudo, contudo, foi criticado pelo fato de que menos de 20% dos casos de COVID-19 tiveram diagnóstico laboratorial por PCR (teste de reação de polimerase em cadeia) positivo, o restante tendo sido diagnosticado apenas clinicamente.

Um novo ensaio clínico acaba de ser publicado por Oriol Mitjà e colaboradores no *New England Journal of Medicine*, em que se comparou o uso profilático pós-exposição da hidroxicloroquina com tratamento convencional, que não envolveu uso de nenhuma droga com suposta ação antiviral [2]. Este ensaio clínico aberto, randomizado por cluster, realizado na Catalunha, na Espanha, envolveu contatos assintomáticos de pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente. O desfecho principal do estudo foi caso de COVID-19 confirmado laboratorialmente por PCR, e um desfecho secundário foi de infecção pelo SARS-CoV-2 definida por sintomas compatíveis com COVID-19 ou PCR positivo independentemente de sintomas. Foi avaliada a ocorrência de eventos adversos por um período de 28 dias.

Um total de 2.314 contatos saudáveis de 672 casos índice de COVID-19 foram randomizados para tratamento com hidroxocloroquina (1.116) ou tratamento convencional (1.198). Os resultados foram semelhantes entre os dois grupos, com incidências de COVID-19 no braço

hidroxicloroquina de 5,7%, e no grupo controle de 6,2% (razão de riscos 0,86, intervalo de confiança de 95% de 0,2 a 1,42). A transmissão do SARS-CoV-2 não foi maior no grupo da hidroxicloroquina (18,7%) do que no que recebeu tratamento convencional (17,8%). A incidência de eventos adversos foi muito mais alta nos pacientes que receberam hidroxicloroquina (46,1% vs. 5,9%), mas nenhum evento adverso grave foi relatado.

O estudo catalão confirma o achado do estudo norte-americano de que a hidroxicloroquina usada como profilaxia pós-exposição a pacientes com COVID-19 não traz benefício, e que seu uso é acompanhado por um número alto de eventos adversos, muito embora em nenhum dos dois estudos tenha sido observado evento adverso grave. A vantagem do estudo de Mitjà *et al* é de que nele todos os casos de COVID-19 foram confirmados laboratorialmente. Por outro lado, por ter sido um estudo aberto, sem cegamento, a avaliação de eventos adversos pode ter sido sujeita a viés de observação, pois o conhecimento pelos investigadores e dos próprios participantes de quem fez uso de hidroxicloroquina pode ter tido influência, mesmo que não de forma consciente, na determinação desses eventos e levado a uma superestimação deles no grupo tratado com o medicamento.

REFERÊNCIAS

- [1] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, *et al*. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 ago. 6; 383:517-525. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.
- [2] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, *et al*. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 fev. 4; 384:417-427. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801.

108. VACINA DA ASTRAZENECA PROTEGE CONTRA HOSPITALIZAÇÕES PELA COVID-19 NA ESCÓCIA, INCLUSIVE EM IDOSOS

Enviado em 24/02/2021

O Reino Unido, que é constituído pela Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte, tem vacinado com rapidez sua população contra a COVID-19. Até 24 de fevereiro de 2021 mais de 28,5 milhões de pessoas por lá tinham recebido pelo menos uma dose da vacina da Pfizer ou da AstraZeneca, o que representa 26,9% da população (<https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>). Por esse motivo, e pelo fato de o Reino Unido ser conhecido por valorizar muito as tomadas de decisão na área de saúde com base em evidências, existem vários estudos em andamento que monitoram e avaliam a efetividade e segurança do programa de vacinação em massa com a COVID-19 ora em curso por lá, o que é um exemplo a ser seguido por outros países.

Resultados divulgados em um *preprint* postado em 19 de fevereiro de 2021 mostram que ambas vacinas têm se mostrado bastante efetivas na prevenção da COVID-19 num período de tempo no qual se tornou mais prevalente no Reino Unido uma das novas variantes do novo coronavírus (SARS-CoV-2), a B.1.1.7, muito temida por ter ser mostrado de maior transmissibilidade do que as variantes anteriores [1]. Resultados preliminares de um estudo de coorte que utilizou o banco de dados *Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19* (EAVE II), que faz a ligação de dados de vacinação, atenção primária, teste de RT-PCR, hospitalização e mortalidade da população inteira da Escócia (5,4 milhões de habitantes), mostraram que quatro semanas após a administração de uma dose da vacina da AstraZeneca ou da Pfizer houve uma redução no risco de hospitalização por COVID-19 naquele país de 94% (intervalo de confiança [IC] de 95% de 73 a 99) e de 85% (IC 95% de 76 a 91), respectivamente. Mesmo em pacientes idosos a partir de 80 anos, faixa etária de maior risco e na qual existem poucos dados de eficácia provenientes de ensaios clínicos, houve uma redução da hospitalização por COVID-19 de 81% (IC95% de 65 a 90) para as duas vacinas combinadas. Estes dados correspondem ao período de 8 de dezembro a 15 de fevereiro, durante o qual 1,14 milhões de doses de vacina foram administradas, e 21 por cento da população escocesa recebeu a primeira dose de uma delas, de acordo com os critérios de priorização estabelecidos pelo governo daquele país.

Este resultado é encorajador para os brasileiros, já que uma das duas vacinas contra a COVID-19 que temos no país é justamente a da AstraZeneca, que será fabricada por Bio-Manguinhos por um contrato de transferência de tecnologia. Esta vacina provocou controvérsia nas últimas semanas, porque os estudos clínicos que deram suporte à aprovação de seu uso emergencial por agências reguladoras de vários países e, mais recentemente, pela Organização Mundial da Saúde, não puderam demonstrar cabalmente sua eficácia em idosos, de 60 anos ou mais, porque o número de pessoas desta faixa etária que participaram dos estudos não foi suficientemente grande. Em função disso, programas de imunização de alguns países não indicaram a vacina da AstraZeneca para idosos, valendo se chamar a atenção para o fato de que todos eles tinham outra opção de vacina para utilizar nesta faixa etária. O resultado do estudo escocês, não obstante não ter este ainda passado pelo crivo da revisão de pares para publicação, dá uma certa tranquilidade quanto à efetividade da vacina da AstraZeneca, assim como a da Pfizer, na profilaxia de casos de COVID-19 que requerem hospitalização. Estes são os mais im-

portantes em termos de mortalidade e custos associados à essa doença. E isso quando o efeito de uma única dose foi avaliado, enquanto a recomendação aprovada para ambas as vacinas é de duas doses.

REFERÊNCIA

[1] Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, *et al.* Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. *Lancet preprint*. 2021 fev. 19. DOI: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>.

109. COVID-19 CAUSA PERDA DE AUDIÇÃO? COINCIDÊNCIA, OU FOI ELA MESMO?

Enviado em 26/02/2021

Em meados de março de 2020, quando só 82 casos de COVID-19 haviam sido diagnosticados até então na Tailândia, um deles, em uma mulher idosa (idade não revelada), cursou com perda auditiva neurosensorial [1]. A paciente se recuperou da doença, mas a perda da audição não regrediu.

Em carta ao editor da revista especializada em otorrinolaringologia onde o caso desta senhora havia sido publicado, os autores oferecem duas possíveis explicações para a perda auditiva observada na vigência de um quadro agudo de COVID-19 [2]. Segundo eles o novo coronavírus (SARS-CoV-2) chegaria por via hematogênica ao centro da audição, que fica no lobo temporal, onde os neurônios possuem receptores ECA2 aos quais se ligam os vírus. O envolvimento direto do centro da audição causaria então dano irreversível por mecanismo oxidativo, de acordo com os autores. Um mecanismo alternativo seria o de trombose de vasos da região, consequente a envolvimento direto da parede vascular pelo vírus. Haveria, pois, dois mecanismos possíveis para explicar o caso de perda auditiva, o que torna plausível explicá-la como tendo relação causal com o SARS-CoV-2.

Para um professor de otorrinolaringologia de uma escola médica turca, contudo, a associação temporal entre COVID-19 e perda auditiva observada no caso tailandês pode ser apenas coincidência, e outras causas possíveis devem ser descartadas. O autor, Bulent Satar, em carta ao editor da mesma revista, argumenta que para se avaliar se a associação entre quadro de COVID-19 e perda auditiva é causal vários critérios devem ser levados em conta [3]. Segundo ele, em primeiro lugar é imprescindível o diagnóstico laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2, seja por PCR, seja serológico. Ainda de acordo com ele deve-se fazer uma tomografia de tórax, que deve revelar envolvimento pulmonar compatível com a COVID-19.

Satar chama atenção para a relação temporal entre o aparecimento dos sintomas da COVID-19 e a perda de audição. Esta deve ocorrer durante o que ele chama de “pico da infecção”, quando o paciente deve apresentar sintomas como febre e mal estar. O autor acredita que dano na barreira sangue-labirinto ocorre neste período. É possível, porém, que a perda de audição se dê um pouco mais tarde, caso o mecanismo a lesão seja de origem imunológica, por exemplo se mediada por imunocomplexos. Para Satar, se houver perda de audição relacionada à COVID-19 ela deve se iniciar dentro de 3 a 4 semanas do início da doença.

O autor chama atenção para a procura de sinais e sintomas associados, como vertigem ou tontura, que podem indicar labirintite ou neurite. Espera-se, nesses casos, observar nistagmo horizontal evidente, dirigido ao lado são, e o teste do impulso cefálico (procedimento não invasivo usado para a investigação de casos de disfunção vestibular periférica) alterado.

Outras causas de perda auditiva neurosensorial devem ser afastadas, como trauma acústico, perda auditiva induzida por ruído, ototoxicidade, traumatismo craniano, concussão labiríntica, hipertensão arterial não controlada e doenças metabólicas como diabetes e hiperlipidemia. Presbiacusia (perda auditiva relacionada ao envelhecimento) e enfermidades otológicas como a doença de Menière e a otosclerose também devem ser descartadas quando se tenta estabelecer uma associação causal entre COVID-19 e perda auditiva. Satar acrescenta que um exame de ressonância magnética pode ser considerado para afastar a possibilidade de lesões retro-

cocleares, como um schwannoma (tumor histologicamente benigno que cresce da bainha dos nervos periféricos a partir das células de Schwann) ou esclerose múltipla.

Os vários diagnósticos diferenciais possíveis apontados por Satar ilustram que o estabelecimento de relação causal entre COVID-19 e perda de audição não se restringe apenas à concomitância dos dois e à temporalidade, ou seja, o fato de que evidência de infecção pelo SARS-CoV-2 deve preceder a alteração auditiva.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um caso de perda de audição neurossensorial unilateral atribuído à COVID-19 foi publicado online no *BMJ Case Reports* em outubro de 2020 [4]. Trata-se de um caso bem investigado. Os autores sugerem que perda da audição pode passar inicialmente despercebida em pacientes com formas graves de COVID-19, principalmente os que necessitam de cuidados intensivos, e deve ser investigada quando esses pacientes se recuperam da doença.

REFERÊNCIAS

[1] Sriwijitalai W, Wiwasnitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020 abr. 2;41(3):102473. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102473.

[2] Cure E, Cure MC. Comment on “Hearing loss and COVID-19: a note”. *Am J Otolaryngol*. 2020 abr. 30;41(4): 102513. Disponível em: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-230428>.

[3] Satar B. Criteria for establishing an association between Covid-19 and hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2020 ago. 9; 41(6):102658. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102658.

[4] Koumpa SK, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 out. 13;13(11):e238419. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051251/>. DOI: 10.1136/bcr-2020-238419.

110. ATÉ A LÍNGUA DE SINAIS SOFRE INFLUÊNCIA DA COVID!

Enviado em 01/03/2021

Apandemia de COVID-19 e as medidas que têm sido tomadas em consequência dela mudaram o mundo. A cada dia descobrimos um pouco mais que quase nada é mais o mesmo em comparação a pouco mais de um ano atrás.

Algo que deve soar para muitos como inteiramente novo e inesperado é que a COVID está influenciando as línguas de sinais, forma de comunicação muito usada entre pessoas surdas e com deficiência auditiva. Em artigo bastante interessante publicado na revista de divulgação científica norte-americana *Scientific American*, a autora, Sarah Katz, descreve o impacto que a necessidade de se comunicar por vídeos através de plataformas como Zoom, Microsoft Teams e Google Meet tem tido na forma de os surdos utilizarem a Língua Americana de Sinais (*American Sign Language, ASL*) [1]. Vale aqui um parêntesis: esta é uma língua diferente da Língua Brasileira de Sinais (Libras). Existem no mundo mais de 140 línguas de sinais diferentes, e mesmo nos países de língua portuguesa existem, além da Libras, a Língua Gestual Portuguesa, a Língua Angolana de Sinais, e a Língua Moçambicana de Sinais. Há também diferentes línguas de sinais em países de fala inglesa, francesa, espanhola, e por aí vai.

A grande explosão no uso de plataformas de vídeo para comunicação entre as pessoas durante a pandemia, como não poderia deixar de acontecer, também afetou a comunidade de pessoas com deficiência auditiva. Porém com certas exigências que não estão presentes para quem tem audição normal, e que por certo não se dá conta de que elas existem.

A língua de sinais é gestual, e não está restrita aos enquadramentos usuais das câmeras de laptops e celulares. Muitos sinais sim, mas outros, não. Katz dá como exemplo o sinal para “corpo”, que na ASL é feito com as duas mãos se deslocando dos ombros até os quadris, e que para fins de se adequar ao espaço disponível nos vídeos tem passado a limitar o deslocamento das mãos até o peito – no artigo isso se pode ver em *live photos* nele contidas.

Este foi um exemplo de sinal que exige muito espaço e que não é, pois, adequado para um vídeo, mas há também sinais que envolvem detalhes que podem ser difíceis de se visualizar claramente na tela de um celular. É o caso de palavras que são soletradas com os dedos, assim como números e cores. Para esses casos a solução tem sido fazer os sinais de forma mais lenta, e repeti-los.

Um outro aspecto exemplificado no artigo, e nele demonstrado em *live photos*, é de posicionar o corpo de forma a tornar os gestos mais visíveis. Segundo Katz, sinais que indicam o futuro são geralmente feitos com gestos que se afastam do corpo, enquanto os indicativos de passado vão em direção a ele. Para permitir uma visualização melhor de tais gestos o videoconferencista que usa ASL deve procurar se posicionar em semiperfil.

Katz também cita o caso de sinais que são adequados para o entendimento quando as pessoas estão todas em um mesmo ambiente, mas que não funcionam em salas de videoconferência em que as diferentes pessoas que se manifestam aparecem em diferentes arranjos nas telas do computador ou celular de cada participante. É o caso de gestos indicativos de “perguntar” ou “dar”, que na ASL requerem que se aponte para uma outra pessoa. Nesses casos a solução tem sido procurar usar sinais alternativos.

A autora se pergunta se tais mudanças permanecerão quando a pandemia terminar e tudo voltar a ser como antes. A maioria pensa que sim, pois a ASL é uma língua viva, que está sempre em evolução, e muitas das mudanças que sofre ao longo do tempo são incorporadas a ela.

As plataformas de videoconferência têm, nas palavras de Katz, empoderado as pessoas surdas, pois elas permitem a comunicação tanto pelos gestos como pelo texto, o que tem aberto caminhos para essas pessoas em termos de possibilidades de aprendizado.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Na França, a língua de sinais francesa (LSF) ganhou espaço na televisão durante a pandemia de COVID-19. Desde o início da pandemia um(a) intérprete de LSF aparece lado a lado com o ministro das solidariedades e da saúde e de membros de sua equipe quando eles fazem algum pronunciamento, mantendo o distanciamento, mas aparecendo na tela do mesmo tamanho do que o ministro. Uma intérprete de LSF, entrevistada pela *Essentiel Santé Magazine*, faz um comentário que os não deficientes auditivos deveriam ter se dado conta há muito tempo: não se vê grande coisa quando um intérprete de língua de sinais aparece naquela janelinha na tela da TV, equivaleria a alguém falar cochichando, diz ela. Sabemos que há várias línguas de sinais em países de fala portuguesa, inglesa, francesa, mas uma informação interessante dessa matéria é que também há variações regionais dessas línguas, pelo menos no caso da LSF [2].

REFERÊNCIAS

[1] Katz S. The COVID zoom boom is reshaping sign language. *Scientific American*. 2021 fev. 26. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/the-covid-zoom-boom-is-reshaping-sign-language/>.

[2] Guipponi P. Covid-19: la langue des signes s'impose à la télévision. *Essentiel Santé Magazine*. 2020 jun. 2. Disponível em: <https://www.essentiel-sante-magazine.fr/societe/vie-quotidienne/covid-19-la-langue-des-signes-simpose-a-la-television>.

111. USO DE MÁSCARAS EM ALGUNS ESTADOS NORTE-AMERICANOS NÃO É OBRIGATÓRIO, MAS É RECOMENDADO: MENSAGENS CONTRADITÓRIAS PODEM TER UM CUSTO

Enviado em 08/03/2021

Cinco estados norte-americanos (Iowa, Montana, Dakota do Norte e, mais recentemente, Texas e Mississippi), anunciaram a suspensão do uso obrigatório de máscaras não obstante apresentarem incidência de casos de COVID-19, embora decrescente, ainda mais alta do que em setembro de 2020. Um sexto estado, o Alabama, fará o mesmo a partir de abril. Três professores da Universidade Texas A&M, em artigo publicado na edição norte-americana do sítio eletrônico *The Conversation*, chamam atenção para o fato de que os governadores desses estados, a despeito de terem tomado esta medida, continuam recomendando que as pessoas tomem cuidado o que inclui, entre outras coisas, usar máscaras! [1].

Mensagens contraditórias como esta causam muita confusão nas pessoas, escrevem Murray Côté *et al*, os autores do artigo, que são pesquisadores em saúde pública e que têm acompanhado os efeitos de mudanças nas políticas de saúde no percurso da pandemia de COVID-19 nos Estados Unidos. Ouvir isso não soa estranho aos brasileiros, muito embora no Brasil autoridades políticas tenham se mostrado consistentes ao longo da pandemia como defensoras ou detratoras do uso de máscaras e medidas como o distanciamento social, a confusão aqui sendo decorrente de diferentes autoridades adotarem condutas opostas.

Mas, voltando aos Estados Unidos, Côté *et al* abordam três questões sobre responsabilidade, segurança e saúde pública que eles consideram importantes com relação às medidas recém-adotadas por aqueles estados.

Para esses autores, a partir do momento em que o uso de máscaras deixar de ser obrigatório e passar a ser opcional, é de se esperar que ele passe a ter um declínio rápido, acompanhado por uma queda paralela na prática de distanciamento social, e seguido por um aumento do número de infecções e casos de doença. Para eles isso estará intimamente relacionado com a preferência política das pessoas, e deverá ser muito mais frequente naquelas que pensam que medidas como uso obrigatório de máscaras limitam a liberdade de escolha das pessoas do que nas que valorizam o trabalho coletivo para benefício geral e não apenas individual. Uma queda rápida do uso de máscaras nesses estados para a metade não será de se estranhar, se não for ainda maior do que isso.

No que diz respeito à segurança, os autores perguntam se a suspensão da obrigatoriedade do uso de máscaras pode ser vista como indicativa de que o risco de se adquirir COVID-19 diminuiu nesses estados. A medida sugere exatamente isso, e pode levar em seus cidadãos a uma falsa sensação de segurança contra o coronavírus. No Texas, onde eles trabalham, os dados desmentem essa percepção, já que o número diário de casos diagnosticados e de hospitalizações por COVID-19 em 1 de março de 2021 estava mais alto do que seis meses antes. Com o agravante de que de lá para cá surgiram as variantes do novo coronavírus (SARS-CoV-2) – as três mais preocupantes, a britânica, a sul-africana e a brasileira já circulam por lá – contra a transmissão das quais o uso de máscaras é considerado efetivo e recomendado.

Mississippi e Texas estão, respectivamente, em 44º e 45º lugares entre os 50 estados americanos quanto à porcentagem da população vacinada, o que é mais um agravante. Mas mesmo que estivessem no topo do *ranking*, não se deve esquecer de que mesmo as pessoas vacinadas

devem continuar a usar máscaras, praticar distanciamento social e lavar as mãos com água e sabão ou usar álcool em gel, já que não se sabe o quanto as vacinas protegem contra a infecção pelo SARS-CoV-2 – o seu uso emergencial tem sido autorizado por demonstrarem oferecer proteção contra a COVID-19, que é a doença.

Segundo Côté *et al* há vários estudos que demonstraram queda da incidência de COVID-19 onde o uso de máscaras foi obrigatório. Um estudo dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 5 de março de 2021 de dados norte-americanos entre março e dezembro de 2020 mostrou que a implementação do uso de máscaras esteve associada a uma queda do crescimento da incidência de COVID-19 dentro de um período de 20 dias, enquanto que o oposto se verificou com a abertura de restaurantes para servir refeições no local. Os autores também citam um outro estudo em que o uso obrigatório de máscaras em 15 estados norte-americanos e no Distrito de Columbia teria ajudado a evitar mais de 200 mil casos de COVID-19 entre os meses de abril e maio de 2020. Ainda segundo o CDC, as máscaras se tornaram uma medida ainda mais importante com o surgimento das novas variantes de COVID-19, que são mais transmissíveis do que as mais prevalentes até o final de 2020.

Os autores não demonstram otimismo quanto às consequências da suspensão da obrigatoriedade do uso de máscaras nesses estados norte-americanos. Segundo eles é bem conhecido por experiências passadas que medidas como o uso de cintos de segurança só foram adotadas em larga escala por terem sido obrigatórias. Muitos seguem a máxima de que o que não é proibido é permitido.

REFERÊNCIA

[1] Côté MJ, Radcliff TA, Casey II WT. States drop COVID-19 mask mandates but still urge people to wear them – which message will people follow? *The Conversation*. 2021 mar. 7. Disponível em: <https://theconversation.com/states-drop-covid-19-mask-mandates-but-still-urge-people-to-wear-them-which-message-will-people-follow-156456>.

112. FRANCESES DEFENDEM QUE MÁSCARAS CIRÚRGICAS LAVADAS AINDA PROTEGEM CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 12/03/2021

Máscaras cirúrgicas têm a função de proteger o ambiente das secreções de quem as utiliza. Assim, o cirurgião usa este tipo de máscara principalmente para proteger o paciente que ele opera, e menos para sua proteção pessoal.

O uso de máscaras cirúrgicas não tem sido recomendado para uso pela população geral durante a pandemia de COVID-19 para que elas não faltem para profissionais de saúde para quem, de fato, elas são imprescindíveis. Essa recomendação tinha muita razão de ser no início da pandemia de COVID-19, quando o suprimento de máscaras cirúrgicas era insuficiente mesmo para as necessidades dos profissionais de saúde, mas mesmo hoje em dia não haveria quantidade suficiente desse tipo de máscara para todas as pessoas se o seu uso passasse a ser estendido a elas. A mesma limitação de uso para esses profissionais tem sido feita para as máscaras N95/PFF2, que protegem tanto seus usuários como o ambiente ao seu redor.

Uma característica que dificulta a disponibilização de máscaras cirúrgicas para todos é fato de elas serem descartáveis, enquanto as máscaras artesanais de tecido, promovidas e usadas em larga escala pela população, são laváveis e, portanto, têm uma durabilidade muito maior. Três pesquisadores da Universidade de Lorraine, na França, discutem, em matéria publicada na edição francesa do sítio eletrônico *The Conversation*, a possibilidade de se lavar e reutilizar as máscaras cirúrgicas, assunto que não tem sido abordado nas discussões que envolvem o uso de máscaras durante a pandemia [1].

De acordo com Charvet *et al*, os referidos pesquisadores franceses, um consórcio envolvendo cientistas, médicos e industriais testou a possibilidade de reutilização de máscaras cirúrgicas após desinfecção e lavagem, projeto que incluiu avaliação do desempenho de uma dúzia de máscaras de fabricantes diferentes antes e depois de serem submetidas a ciclos de lavagem para sua descontaminação.

Os autores utilizaram como referência a norma suíça EN 14683 + AC, de agosto de 2019, sobre exigências e métodos de ensaios para máscaras para uso médico – este documento, disponível em francês, alemão e inglês, pode ser baixado gratuitamente pela internet.

Foram utilizados dois critérios para classificação das máscaras, um de respirabilidade, e outro de efetividade frente a um bioaerossol de *Staphylococcus aureus* de diâmetro aerodinâmico médio de $3 \pm 0,3 \mu\text{m}$. Também foi utilizado um terceiro critério, que avalia a resistência das máscaras a projeções de sangue sintético. De acordo com seu desempenho seguindo esses critérios as máscaras foram classificadas em três tipos: I, II e IIR, estas as resistentes à projeção de sangue sintético.

Os experimentos realizados pelos franceses demonstraram que a respirabilidade e a efetividade de todas as máscaras testadas após lavagem a 60°C se mantiveram, independentemente do tipo de máscara, até por dez lavagens para algumas marcas. Segundo os autores, a manutenção das propriedades de filtração sugere que não haja modificação da estrutura interna da máscara pelas lavagens. Os achados do estudo mostraram que a efetividade de filtração das máscaras cirúrgicas lavadas permanece muito acima da efetividade mínima para acreditação das máscaras de uso não sanitário. Já a propriedade de resistência às projeções de sangue sintético não se mostrou garantida depois de algumas lavagens. Este achado indica que essas máscaras, de-

pois de lavadas, não devam ser utilizadas em blocos cirúrgicos. Elas podem, porém, ser utilizadas para proteção contra as gotículas que são a via principal de transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Cumpra-se notar que essas gotículas têm tamanhos muito variáveis, e para aquelas muito pequenas, de tamanho inferior a 1 µm, a efetividade das máscaras cirúrgicas cai desde a primeira lavagem para a maioria das marcas testadas. Contudo, as máscaras cirúrgicas, depois de lavadas, permanecem com efetividade de filtração superior às máscaras de barreira acreditadas para uso não sanitário e, presumivelmente, às máscaras de fabricação caseira.

Uma informação importante do artigo de Charvet *et al* é a de que a baixa de efetividade após a primeira lavagem não é progressiva após as lavagens seguintes, o que se explica pela supressão das cargas eletrostáticas presentes na superfície das fibras quando novas.

Os autores finalizam seu artigo citando um comunicado da Academia Nacional de Medicina (da França), de 7 de setembro de 2020, segundo o qual as máscaras de tecido podem ser lavadas à mão ou em máquina de lavar, com detergente, sem haver necessidade que a lavagem se faça à temperatura de 60° C. Segundo eles, as mesmas orientações se aplicam às máscaras cirúrgicas para utilização (não médica) após a primeira lavagem.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Muitas matérias foram publicadas na imprensa francesa sobre este assunto em novembro de 2020. Segundo uma delas, que saiu no jornal *Le Figaro*, uma associação de consumidores, UFC-Que Choisir, teria realizado um teste em três modelos de máscaras cirúrgicas que teria mostrado que elas conservavam sua boa qualidade de filtração após 10 lavagens em máquina de lavar a 60°C. Segundo a matéria, cerca de um ano atrás, no início da pandemia, um consórcio iniciado no Centro Hospitalar Universitário de Grenoble já havia feito esse experimento e chegado à mesma conclusão. Tudo indica que o estudo descrito no artigo de Charvet *et al* seja este, mas talvez o artigo tenha sido escrito motivado pela divulgação do resultado do experimento da UFC-Que Choisir. A orientação da Direção Geral de Saúde da França, contudo, permanece a de que as máscaras cirúrgicas devem ser descartadas após uso de, no máximo, quatro horas. Aquele órgão não se pronunciou quanto ao reaproveitamento dessas máscaras para uso não hospitalar [2].

REFERÊNCIAS

[1] Charvet A, Thomas D, Monnier NB. Laver nos masques chirurgicaux, c'est possible. *The Conversation*. 2020 nov. 17. Disponível em: <https://theconversation.com/laver-nos-masques-chirurgicaux-cest-possible-150227>.

[2] Frémont AL. Covid-19: les autorités sanitaires mettent en garde contre le lavage des masques chirurgicaux en machine. *Le Figaro*. 2020 nov. 11. Disponível em: <https://www.lefigaro.fr/sciences/les-masques-chirurgicaux-sont-lavables-en-machine-assure-l-ufc-que-choisir-20201111>.

113. SE VOCÊ TEVE COVID-19, QUANTO TEMPO DEVE ESPERAR PARA PODER SE SUBMETER A UMA CIRURGIA ELETIVA?

Enviado em 15/03/2021

Sabe-se que pacientes submetidos a cirurgias que apresentam infecção perioperatória pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) têm risco aumentado de complicações respiratórias e de morte. Dada a enorme incidência dessas infecções em grande parte do mundo durante esta pandemia, e à ainda incipiente cobertura global das vacinas contra a COVID-19, é de se esperar que continue comum encontrar-se na prática pacientes com indicação de cirurgia que tiveram infecção recente pelo SARS-CoV-2. Em se tratando de cirurgias eletivas, qual seria o tempo requerido para que as intervenções cirúrgicas se façam com maior segurança?

Um estudo prospectivo de coorte foi conduzido em 1.674 hospitais de 116 países, inclusive o Brasil, observando pacientes submetidos a cirurgias eletivas ou de emergência por qualquer indicação durante o mês de outubro de 2020, no qual se comparou os que apresentaram infecção perioperatória pelo SARS-Cov-2 com os que não a apresentaram [1]. O desfecho principal do estudo foi a mortalidade no período de 30 dias de pós-operatório. Dos 140.231 pacientes observados, 3.127 (2,2%) tiveram diagnóstico pré-operatório de infecção pelo SARS-CoV-2. A mortalidade ajustada em 30 dias em pacientes que não tiveram infecção pré-operatória foi de 1,5% (intervalo de confiança de 95% [IC95] 1,4-1,5). Observou-se aumento desta mortalidade nos que foram operados 0-2 semanas, 3-4 semanas, e 5-6 semanas após a infecção em relação aos não infectados, com *odds ratios* de, respectivamente, 4,1 (IC95 3,3-4,8), 3,9 (IC95 2,6-5,1) e 3,6 (IC95 2,0-5,2). Nas cirurgias realizadas 7 ou mais semanas após a infecção pelo novo coronavírus o risco de mortalidade baixou e se aproximou do observado nos não infectados (*odds ratio* 1,5, IC95 0,9-2,1).

Um outro achado importante foi de que, no grupo em que a cirurgia foi realizada 7 ou mais semanas após a infecção, os pacientes que ainda apresentavam sintomas tiveram mortalidade de 6,0% (IC95 3,2-8,7), mais alta do que aqueles cujos sintomas já tinham desaparecido – 2,4% (IC95 1,4-3,4) – ou que tiveram infecção assintomática – 1,3% (IC95 0,6-2,0).

Resultados semelhantes foram observados para o desfecho secundário complicação respiratória dentro de 30 dias da cirurgia. Também para este desfecho foi observado maior incidência nos pacientes operados 0-2 semanas, 3-4 semanas, e 5-6 semanas após a infecção pelo novo coronavírus em relação aos não infectados, e incidência semelhante nos dois grupos a partir da sétima semana.

A conclusão do estudo foi de que, sempre que possível, uma cirurgia eletiva deve ser adiada para pelo menos 7 semanas após o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2. Se o paciente ainda apresentar sintomas da infecção pelo coronavírus após esse período, pode ser benéfico um adiamento ainda maior.

Comentando este estudo em seu blog *Réalités Biomédicales*, publicado no jornal francês *Le Monde*, Marc Gozlan chama a atenção para o fato de que o artigo não discute mecanismos fisiopatológicos ligados à infecção pelo SARS-CoV-2 que expliquem os riscos de mortalidade e complicações pulmonares pós-operatórias observados [2]. Segundo Gozlan, não se sabe quais seriam esses mecanismos fisiopatológicos, mas vários fatores, como a ventilação mecânica, a própria anestesia, e as lesões tissulares causadas pela cirurgia podem provocar a liberação de citocinas inflamatórias e imunossupressivas que podem agravar a infecção pelo SARS-CoV-2.

Com relação às recomendações do estudo internacional, Gozlan faz a ressalva de que há casos, como por exemplo o de um câncer em estado avançado, nos quais o adiamento da cirurgia pode implicar em risco mais alto para o paciente do que realizá-la dentro do período de seis semanas pós-infecção pelo novo coronavírus.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um hospital universitário norte-americano propõe um protocolo pré-operatório de avaliação de pacientes que tiveram COVID-19 e necessitam se submeter a cirurgia eletiva. Esse protocolo teve uma construção multidisciplinar e leva em consideração o tempo de recuperação desde a COVID-19, estados funcional e respiratório, e dados de laboratório e imagem. Foram arbitrariamente estabelecidos um tempo mínimo de 4 semanas para a cirurgia para quem teve infecção assintomática pelo SARS-CoV-2, e de 6 a 8 semanas para quem teve sintomas [3].

REFERÊNCIAS

- [1] COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 mar. 9. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15458>.
- [2] Gozlan M. Covid-19 et chirurgie: mieux vaut se faire opérer au moins sept semaines après un test PCR positif. *Le Monde*. 2021 mar. 10. Disponível em: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/03/10/covid-19-et-chirurgie-mieux-vaut-se-faire-operer-au-moins-sept-semaines-apres-un-test-pcr-positif/>.
- [3] Bui N, Coetzer M, Schenning KJ, O'Glasser AY. Preparing previously COVID-19-positive patients for elective surgery: a framework for preoperative evaluation. *Perioperative Medicine*. 2021 jan. 7;10(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00172-2>.

114. INDONÉSIA DESENVOLVE “BAFÔMETRO” PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS

Enviado em 15/03/2021

O etilômetro, popularmente conhecido no Brasil como bafômetro, é um aparelho que estima a concentração de etanol na corrente sanguínea de uma pessoa pela determinação da concentração de álcool no ar por ela exalado. Há dois tipos de bafômetro mais usados, o de célula de combustível (que gera uma corrente elétrica) e o que utiliza uma substância que muda de cor, ambos baseados em reações químicas com o etanol presente no ar expirado [1].

Um aparelho que utiliza princípio semelhante foi desenvolvido por cientista indonésios para diagnóstico da COVID-19. Dois de seus inventores, [Dian Kesumapramudya Nurputra](#) e [Kuwat Triyana](#), da Universitas Gadjah Mada, que fica em Yogyakarta, na ilha de Java, e mais um colaborador explicam o desenvolvimento do dispositivo e discutem a validade dos resultados dos testes até agora realizados com ele em artigo publicado no sítio eletrônico *The Conversation* [2].

O dispositivo, chamado GeNose C19, é descrito como um nariz eletrônico que imita o mecanismo do nariz humano para detectar compostos orgânicos voláteis exalados por pacientes infectados pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Uma grande vantagem do aparelho é o resultado de cada teste sai em apenas três minutos, a um custo de 0,70 a 1,70 dólares americanos, muitíssimo mais barato do que o RT-PCR, que faz o diagnóstico pela detecção do RNA do vírus. Segundo Nurputra *et al*, o GeNose C19 mostrou uma sensibilidade de 89 a 92% para a detecção de casos positivos, que foi comparável à do RT-PCR (89%) e à de um teste rápido para detecção de antígeno (89,9%).

De acordo com os autores as autoridades indonésias já têm utilizado o aparelho em estações ferroviárias e terminais de ônibus objetivando aumentar a velocidade do processo de triagem daquele país, que tem sido muito baixa. Deverá ser publicado um manuscrito, segundo os autores ainda em preparação, que conterà informação detalhada sobre o aparelho, inclusive com algoritmos de inteligência artificial, e sobre o teste diagnóstico citado acima. Tal publicação parece estar condicionada à prévia emissão de patente pelo Ministério da Justiça e Direitos Humanos da Indonésia.

O desenvolvimento do aparelho é descrito como tendo sido composto por três etapas. Na primeira, que durou de abril a agosto de 2020, foi feita a comparação do ar exalado de 316 amostras de pacientes internados com COVID-19 em dois hospitais, com 299 amostras de pacientes comprovadamente não infectados pelo SARS-CoV-2. Foram descobertos padrões únicos na composição de compostos orgânicos voláteis (VOC) no ar exalados pelos pacientes com COVID-19. Esses compostos são formados por vários mecanismos biológicos, como processos inflamatórios de diferentes etiologias. Segundo os investigadores indonésios os VOC não foram afetados por doenças pré-existentes, como hipertensão arterial ou asma, nem por pneumonias de outras etiologias que não a COVID-19. Os padrões de VOC obtidos em infectados com outros vírus (paramixovírus, rinovírus e vírus sincicial respiratório) e bactérias são muito diferentes dos obtidos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Esses padrões únicos de VOC obtidos do ar exalado por pacientes com COVID-19 foram alimentados no módulo de aprendizado do GeNose C19, integrado dentro do sistema de inteligência artificial.

As duas etapas seguintes foram de padronização do teste, que estabeleceu a qualidade técnica do aparelho, e o estudo de avaliação dos testes diagnósticos, que determinou sensibilidade e

especificidade comparadas com o RT-PCR, que é o padrão-ouro recomendado pela Organização Mundial da Saúde para testes diagnósticos. Estas etapas foram cumpridas entre os meses de outubro e dezembro de 2020. Uma agência ligada ao Ministério da Saúde da Indonésia certificou que o GeNose C19 preenche os critérios de padronização exigidos para um aparelho para uso em diagnóstico.

O estudo de avaliação dos testes diagnósticos envolveu mais de 2.500 amostras de 1.476 pacientes com suspeita de COVID-19 recrutados em ambulatórios ligados a sete hospitais. As amostras de ar expirado foram colhidas em paralelo à realização de *swab* para colheita de material para RT-PCR. Novas amostras de 523 indivíduos recrutados fora do ambiente hospitalar foram colhidas a pedido de um comitê revisor independente. O estudo acabou incluindo dados de 1999 participantes, e revelou sensibilidade de 89-92%, especificidade de 96-96%, e acurácia de 93-94%.

Segundo os autores o teste foi capaz de detectar casos positivos muito precocemente, dois dias após exposição ao vírus, e tem ainda as vantagens de não requerer manuseio de amostras que contêm o vírus e de não ser de execução trabalhosa e demorada como o RT-PCR. Pode, de acordo com eles, ser realizado em locais públicos, como aeroportos, estações ferroviárias e rodoviárias, e escolas, de forma rápida e com baixo custo. Uma limitação apontada é a possível interferência no desempenho do teste da ingestão de café, chá, bebidas alcoólicas, e certos alimentos típicos da Indonésia, como uma fruta chamada durian. Para evitar que isso aconteça recomenda-se jejum de meia hora a uma hora antes da realização do teste.

Os autores afirmam que há uma expectativa de que o GeNose C19 vá aumentar em muito a capacidade de testes da Indonésia, o que deverá viabilizar o rastreamento de casos e contatos em larga escala, e implantar o isolamento de infectados, interrompendo a cadeia de transmissão da doença naquele país.

ATUALIZAÇÃO EM MARÇO DE 2021

Um outro dispositivo também descrito como nariz eletrônico foi desenvolvido nos Países Baixos. Em *preprint* postado em 16 de fevereiro de 2021 ele mostrou muito boa acurácia, e os autores do estudo sugerem que ele possa ser utilizado como método de triagem, o que permitiria reduzir bastante a necessidade da realização de *swabs* de nasofaringe e testes de RT-PCR para detecção de RNA do SARS-CoV-2 [3].

REFERÊNCIAS

- [1] Schneider D, Monteiro L. Como funciona o bafômetro? Entenda a ação dessa máquina e saiba se é possível – ou não – enganá-la. *Superinteressante*. 2018 nov. 8. Disponível em: <https://super.abril.com.br/tecnologia/como-funciona-o-bafometro/>.
- [2] Nurputra DK, Triyana K, Sasongko TH. Indonesian-made COVID-19 breathalyser sensitivity comparable to RT-PCR. *The Conversation*. 2021 mar. 2. Disponível em: <https://theconversation.com/indonesian-made-covid-19-breathalyser-sensitivity-comparable-to-rt-pcr-155497>.
- [3] Vries R, Vigeveno RM, Mulder S, Farzan N, Vintges DR, Goeman JJ, *et al.* Ruling out SARS-CoV-2 infection using exhaled breath analysis by electronic nose in a public health setting. *medRxiv*. 2021 fev. 16. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251712>.

115. PERCEPÇÃO DE RISCO E O PAPEL DA COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA: O CASO DAS TROMBOSES E DAS VACINAS CONTRA A COVID-19

Enviado em 24/04/2021

A comunicação sobre medidas de saúde pública para contenção e mitigação da pandemia de COVID-19 não pode ser considerada uma história de sucesso. Por culpa de quem? Pode-se apontar o dedo para autoridades, gestores, a própria imprensa, as redes sociais, e haverá argumentos para explicar como cada um deles, uns mais, outros menos, tem alguma culpa no cartório. Não escapam dela os cientistas.

Como dizem Obdulia Torres e Ana Cuevas, professoras de filosofia da ciência da Universidade de Salamanca, na Espanha, os cientistas, por treinamento, têm uma percepção do risco real do que estudam [1]. Porém, quando tentam passar essa informação, nem sempre estão atentos ao fato de que quem os ouve pode ter uma avaliação diferente da deles, por não usar os mesmos critérios.

As professoras discutem essa questão usando o exemplo das notícias divulgadas nesse mês de abril de casos de trombose de seios venosos cerebrais e veias esplâncnicas (viscerais), eventos adversos associados com o uso de uma vacina contra a COVID-19, a da AstraZeneca. Casos semelhantes foram observados, posteriormente, com outra vacina, a da Janssen. De acordo com elas, até o dia 4 de abril haviam sido notificados na União Europeia e no Reino Unido 169 e 53 casos, respectivamente, desses dois eventos adversos, entre 34 milhões de vacinados. Não obstante a raridade dos eventos o Ministério da Saúde espanhol decidiu, com base no princípio da precaução, suspender a imunização com essa vacina, voltando atrás três dias depois quando a Agência Europeia de Medicamentos anunciou que a razão benefício-risco daquela vacina permanecia favorável ao seu uso.

Entrou em cena a questão de comunicar ao público tudo o que havia acontecido para tentar resgatar a confiança nessa vacina, certamente abalada com a notícia inicial. As mensagens veiculadas pelas autoridades sanitárias, especialistas e pela mídia tiveram foco no quanto era pequena a probabilidade de uma pessoa desenvolver um trombo depois de receber essa vacina, e de morrer por causa disso. Segundo as autoras, tal mensagem parte da premissa de que todas as pessoas avaliam o risco de forma objetiva e têm a percepção do mesmo de forma igual. Ou seja, que elas avaliam o risco levando em consideração, basicamente, a probabilidade de ele ocorrer. Mas estudos mostram que não é assim que acontece.

De acordo com Torres e Cuevas a teoria das perspectivas ensina que a avaliação subjetiva de uma perda é superior à de um ganho. No exemplo citado por elas em seu artigo, de um experimento de um jogo de cara ou coroa em que se sair cara o participante perde 50 euros, e se sair coroa ele ganha 75, objetivamente ele está em vantagem pois a probabilidade de ganho ou perda é a mesma (50%) e o ganho potencial é maior, mas na prática as pessoas não avaliam dessa maneira.

As autoras citam também a teoria psicométrica do risco, pela qual as pessoas superestimam os riscos associados com desfechos raros, catastróficos e involuntários, e subestimam os desfechos comuns, familiares e voluntários. De acordo com esta teoria nove fatores têm influência na avaliação de risco pelas pessoas: se a exposição a ele é voluntária, se a pessoa tem controle sobre ele, se ele é novo ou não familiar à pessoa, se é conhecido pela ciência, se a pessoa tem conhecimento de estar exposta a um risco, se o risco tem ou não uma consequência catastrófica, se ele é aceitável ou causa temor, se as consequências são graves, e se o efeito é imediato [2].

Nas mensagens utilizadas para comunicar o risco de trombose associado ao uso da vacina foi utilizada a comparação desse risco com outros com os quais as pessoas estão mais acostumadas, de forma a permitir uma comparação objetiva entre eles. Desta forma o risco de trombose decorrente da vacina seria de 0,5 por milhão, que é comparado ao de trombose pela COVID-19, que é de 165 000 por milhão, ou pelo uso de contraceptivos orais (pílulas anticoncepcionais) ou pelo fumo, que são, respectivamente, de 500 a 1.200 por milhão e de 1.763 por milhão.

À primeira vista parece óbvio que todos deveriam pensar, frente a essa informação, que o risco de tomar essa vacina é mínimo, principalmente frente ao de desenvolver complicação semelhante se a pessoa adquirir COVID-19. Só que não é assim que a percepção de risco funciona. As professoras explicam que o risco associado ao fumo e ao uso de pílulas anticoncepcionais é voluntário e ocorre a longo prazo, características que levam a que ele seja subestimado, enquanto no caso da vacina ele seria involuntário e imediato, o que faz que ele seja superestimado. Há também a diferença de que o risco no caso dos cigarros e das pílulas é bem conhecido da ciência e das pessoas, o que também o leva a ser subestimado. Já o risco de trombose associado à vacina é novo, ainda pouco conhecido pela ciência, involuntário, e que pode levar a consequências desastrosas, fatores que se somam ou se potencializam para superestimar a sua percepção como indesejável. O que pode levar à rejeição desta vacina ou mesmo, por analogia, de outras.

As autoras argumentam que na comunicação para o público de medidas e mensagens sobre a pandemia, além dos especialistas, médicos epidemiologistas e virologistas, profissionais estes que são essenciais por seu conhecimento técnico, deveria haver lugar para psicólogos e sociólogos que saibam prever qual será a reação do público e o comportamento de determinados grupos de pessoas. E que esses profissionais devem se comunicar com os especialistas. Para elas não se trata, de forma alguma, de se tentar ocultar ou procurar embelezar as informações, mas sim de se prever as consequências de informações divulgadas pela primeira vez levando-se em conta os possíveis vieses interpretativos. Torres e Cuevas consideram que cada vez mais há espaço para a figura do comunicador científico, que facilite a comunicação entre os cientistas e a população. Esse papel, na visão delas, não está sendo desempenhado pela imprensa, como talvez devesse estar.

REFERÊNCIAS

[1] Torres González O, Cuevas Badallo A. Trombos, vacunas y percepción del riesgo. *The Conversation*. 2021 abr. 20. Disponível em: <https://theconversation.com/trombos-vacunas-y-percepcion-del-riesgo-159168>.

[2] Fischhoff B, Slovic P, Lichtenstein S, Read S, Combs B. How safe is safe enough? A psychometric study of attitudes towards technological risks and benefits. *Policy Sciences*. 1978 abr.; 9:127-152.

116. TER TIDO FEBRE DEPOIS DE VACINADO CONTRA A COVID-19 É SINAL DE QUE VOCÊ ESTEJA PROTEGIDO?

Enviado em 02/05/2021

Vacinação contra a COVID-19 é um dos assuntos do momento, por toda a parte. Quem tem a oportunidade de ser vacinado quer saber se a vacina funcionou, se estará protegido da doença, e a partir de quando. É comum quem recebe a vacina tirar uma foto daquele momento histórico para compartilhá-lo nas redes sociais com os parentes, amigos e seguidores. Frequentemente acompanha a postagem uma narrativa sobre o tempo de espera, uma reflexão sobre a satisfação e o alívio daquele momento ter chegado, informações sobre a injeção ter ou não ter doído e, no dia seguinte, segue notícia se a pessoa está bem ou se teve febre ou outro sintoma atribuído a reação à vacina. E vem a constatação de que uns não sentiram nada, enquanto outros tiveram febre, dores no corpo e, por vezes, chegaram a ficar acamados. E daí a pergunta: será que esses sintomas indicam que a vacina está funcionando? Ou, se a pessoa não teve nada, será que a vacina falhou?

Uma semana separa a publicação de dois artigos que esclarecem essas dúvidas, ambos disponíveis no *site The Conversation*, um na versão norte-americana, outro na britânica [1, 2]. Robert Finberg, professor da Escola Médica da Universidade de Massachusetts, explica que o organismo humano responde às vacinas de duas formas [1]. A primeira linha de defesa é a chamada resposta imune inata, que tem a função de tentar eliminar o que o organismo considera um invasor – no caso, a vacina –, e é ativada tão logo ele se dê conta de sua presença. Nesta resposta são protagonistas neutrófilos e macrófagos, envolvidos na produção das chamadas citocinas. É uma resposta de curta duração, de horas a poucos dias.

Já a segunda linha de defesa, chamada de resposta imune adaptativa, envolve linfócitos conhecidos como células T e B, que reconhecem partes da vacina, por exemplo a proteína S (de *spike*, espícula) do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Esse reconhecimento leva a uma resposta humoral (produção de anticorpos) e celular, e a uma memória imunológica que faz com que o organismo reaja a uma exposição subsequente ao mesmo agente até anos mais tarde. A duração de tal memória é variável, e no caso de algumas vacinas pode ser até permanente, como é o caso da vacina da febre amarela.

Quando alguém é vacinado sintomas como febre, calafrios e dores musculares, que surgem no primeiro ou segundo dia, são consequência da resposta imune inata, pelas citocinas. Esta resposta varia de pessoa para pessoa, e não tem a ver diretamente com a resposta imune adaptativa. Segundo Veenu Manoharan, professora de imunologia da Universidade Metropolitana de Cardiff, no País de Gales, a imunidade adaptativa não pode por si só iniciar uma resposta inflamatória [2]. Tanto Finberg como Manoharan usam o exemplo das duas vacinas contra a COVID-19 de plataforma tecnológica de RNA mensageiro (RNAm), em que mais de 90 por cento dos vacinados desenvolve resposta imune adaptativa enquanto menos da metade desenvolve reações como a citada, na maior parte das vezes leves.

As reações adversas podem advir de qualquer componente da vacina, não necessariamente de seu princípio ativo. Por exemplo, no caso das vacinas de RNAm reações alérgicas, inclusive anafilaxia, podem ser devidas a um componente chamado polietilenoglicol, que faz parte do envelope lipídico que foi desenvolvido para proteger o ácido nucleico.

Mesmo em quem desenvolve sintomas logo após a vacinação não se pode afirmar que seja pela vacina. Em um dos ensaios clínicos com uma vacina de RNAm, por exemplo, em que os

participantes não sabiam se estavam recebendo a vacina ou pertenciam ao grupo controle, que recebia placebo, cerca de metade dos participantes que foram de fato vacinados desenvolveu dor de cabeça após a segunda dose, mas um quarto dos que receberam placebo também apresentaram o mesmo sintoma.

Reações adversas às vacinas são menos frequentes em pessoas com 65 anos ou mais do que em pessoas mais jovens, e nesse caso a sua produção de anticorpos também é, em geral, mais baixa, embora as vacinas contra a COVID-19 tenham se mostrado efetivas nesta faixa etária. Reações adversas também são mais frequentes em pessoas do sexo feminino, possivelmente porque mulheres têm menos testosterona, hormônio que diminui a resposta inflamatória.

Segundo Manoharan, a ocorrência de reações adversas não deve ser relacionada com efetividade da vacina. A proteção conferida pelas vacinas ocorre a despeito de sua ausência, presença ou intensidade.

REFERÊNCIAS

[1] Finberg R. No, vaccine side effects don't tell you how well your immune system will protect you from COVID-19. *The Conversation*. 2021 abr. 19. Disponível em: <https://theconversation.com/no-vaccine-side-effects-dont-tell-you-how-well-your-immune-system-will-protect-you-from-covid-19-158728>.

[2] Manoharan V. Why some people don't experience vaccine side-effects, and why it's not a problem. *The Conversation*. 2021 abr. 26. Disponível em: <https://theconversation.com/why-some-people-dont-experience-vaccine-side-effects-and-why-its-not-a-problem-159282>.

117. O QUE SABEMOS SOBRE A VARIANTE INDIANA DO NOVO CORONAVÍRUS?

Enviado em 10/05/2021

De acordo com o Centro de Controle de Doenças Europeu (eCDC), até 6 de maio de 2021 quatro variantes do novo coronavírus eram consideradas “preocupantes”, as chamadas *variants of concern* (VOC) [1]. De acordo com o eCDC, essas são as variantes para as quais existe clara evidência de que afetem a transmissibilidade, gravidade e/ou imunidade de forma a causar impacto na situação epidemiológica da COVID-19 na União Europeia. São elas a B.1.1.7 (conhecida no Reino Unido como variante de Kent, e no resto do mundo como variante britânica); a mesma linhagem com mutação adicional em E484K; a B.1.352 (conhecida como variante sul-africana); e a P.1 (conhecida como variante brasileira). Além das VOC o eCDC relaciona nove “variantes de interesse” (VOI), entre elas três linhagens indianas discutidas abaixo, B.1.617.1, B.1.617.2, e B.1.617.3. Para essas variantes existem evidências consideradas preliminares de propriedades genômicas, evidência epidemiológica ou evidência *in vitro* de que podem alterar a transmissibilidade, gravidade ou imunidade da COVID-19, afetando a situação epidemiológica dessa doença na União Europeia. Por fim, o eCDC relaciona 17 variantes sob monitoramento, entre elas a P.2, detectada pela primeira vez no Brasil.

A variante indiana, B.1.617, foi objeto de artigo de atualização escrito pelo microbiologista espanhol Ignacio López-Goñi [2]. De acordo com o autor esta variante foi detectada pela primeira vez na Índia em outubro de 2020, e já foi identificada em 21 países. Ela apresenta 13 mutações, e alguns se referem a ela como duplo-mutante, que é um termo incorreto mas que tem sido usado por alguns porque ela apresenta duas de suas mutações (E484Q e L452R) na proteína S. As mutações mais preocupantes do SARS-CoV-2 se encontram nas posições 484, 452 e 681 da proteína S, sendo que as duas primeiras se localizam na zona de união ao receptor (RBD), e que por isso podem afetar a interação do vírus com a célula. A mutação E484Q está na mesma posição da E484K, que está presente nas variantes sul-africana e brasileira, entre outras. A mutação L452R também está presente na variante B.1.427/429, detectada pela primeira vez nos Estados Unidos, na Califórnia, e que é uma VOI.

Em outras variantes essas mutações estão relacionadas experimentalmente com aumento da afinidade da proteína do vírus pelo receptor ECA2 (ou ACE2) humano, o que poderia facilitar sua entrada na célula e aumentar sua infectividade. Já se observou um menor poder neutralizante de anticorpos de pacientes convalescentes contra variantes com essas mutações, o que não implica obrigatoriamente que as vacinas existentes não protejam contra a COVID-19 causada por elas e pela variante indiana. Não é possível se afirmar isto com o que se sabe até hoje.

As três linhagens da variante indiana apresentam pequenas diferenças entre si e quanto à sua distribuição geográfica. Em março deste ano a variante B.1.617 predominava na Índia, estando presente em cerca de 60% dos isolamentos naquele país. Este resultado coincidiu com a explosão de casos de COVID-19 que se observou naquele país, mas não se sabe ainda ao certo se existe uma relação de causa e efeito entre uma coisa e outra. Não se sabe se esta variante está sendo mais detectada agora porque estão sendo feitos mais testes do que antes, e há outras explicações possíveis para o aumento de casos, ligadas a grandes aglomerações (festivais religiosos, comícios eleitorais) e falta de medidas como uso de máscaras e higiene das mãos. Além de tudo, a cobertura vacinal contra a COVID-19 na Índia é de apenas 2%.

Em 7 de maio foi noticiado que a Public Health England (PHE) passou a considerar a linhagem B.1.617.2 como VOC [3]. Esta linhagem, agora também chamada VOC-21APR-02, tem causado

particular apreensão no Reino Unido, onde o seu isolamento tem sido crescente. Ela estaria relacionada com 48 grupos (*clusters*) de casos observados em escolas secundárias, casas de repouso e reuniões religiosas, com evidência de transmissão comunitária em alguns deles.

Não se tem notícia de chegada da variante indiana ao Brasil por enquanto, mas essa possibilidade é vista com temor por aqui, em parte pela divulgação de que um modelo matemático teria mostrado que casos pela variante indiana estariam aumentando numa velocidade maior do que os associados à variante britânica em três estados indianos e no Reino Unido [4]. Embora esses dados ainda não tenham sido publicados ou revistos independentemente, quem fez a projeção foi o primeiro cientista que alertou, em 2020, para o fato de que a variante britânica era mais transmissível do que a então predominante no Reino Unido.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

A Organização Mundial da Saúde (OMS) padronizou a nomenclatura das variantes de preocupação (VOC) e de interesse (VOI) do SARS-CoV-2, que são denominadas com letras do alfabeto grego. Hoje as VOC são a Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1) e Delta (B.1.617.2). A variante Delta é, hoje, a mais prevalente mundialmente). Existem apenas duas VOI, a Lambda (C.37), e a Mu (B.1.621). A P.2, citada no texto, chegou a ser muito prevalente no Brasil e outros países da América do Sul e foi, por algum tempo, considerada VOI, tendo recebido a denominação de Zeta. Hoje, não é nem mesmo considerada uma variante sob monitoramento (VUM).

REFERÊNCIAS

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 6 May 2021. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
- [2] López-Goñi I. La variante índia del SARS-CoV-2: ni doble mutante, ni sabemos qué efecto tiene. The Conversation. 2021 maio 7. Disponível em: <https://theconversation.com/la-variante-india-del-sars-cov-2-ni-doble-mutante-ni-sabemos-que-efecto-tiene-160229>.
- [3] Davis N. Indian Covid variant is 'of concern', says Public Health England. The Guardian. 2021 maio 7. Disponível em: <https://www.theguardian.com/world/2021/may/07/indian-covid-variant-is-variant-of-concern-says-public-health-england>.
- [4] Doucleff M. Is the variant from India the most contagious coronavirus mutant on the planet? NPR. 2021 maio 7. Disponível em: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2021/05/07/994710459/is-the-variant-from-india-the-most-contagious-coronavirus-mutant-on-the-planet>.

118. O QUE A ÚNICA VACINA EUROPEIA DE VÍRUS INATIVADOS CONTRA A COVID-19 TEM A OFERECER?

Enviado em 11/05/2021

A vacina contra a COVID-19 mais utilizada no Brasil até hoje, conhecida como Coronovac, foi desenvolvida pela companhia chinesa Sinovac, e está sendo produzida aqui pelo Instituto Butantan por um contrato de transferência de tecnologia com os chineses. A Coronovac é uma vacina de vírus inativados, que é uma plataforma tecnológica antiga, utilizada em várias vacinas disponíveis há muitos anos, como as vacinas da gripe, da hepatite A, da raiva, e uma das vacinas contra a poliomielite – a injetável, não a que é dada por via oral. Há várias outras vacinas inativadas contra a COVID-19 já aprovadas para uso emergencial em várias partes do mundo, entre elas uma produzida pelo Beijing Institute of Biological Products, ligado à empresa estatal chinesa Sinopharm, que acaba de ser aprovada pela Organização Mundial da Saúde. Outra vacina inativada contra a COVID-19 sobre a qual os brasileiros já ouviram falar, porque já se tentou importá-la para uso aqui, é a Covaxin, produzida pela empresa indiana Bharat Biotech. Mas essas vacinas têm sido até agora utilizadas apenas nos seus países de fabricação (China e Índia) e em países de baixa e média renda. Surgem agora notícias sobre uma vacina inativada contra a COVID-19 desenvolvida e fabricada na Europa. O que essa vacina pode oferecer aos europeus?

O pesquisador australiano Adam Taylor resume, em artigo recém-publicado, o que se sabe até agora sobre a VLA2001, vacina fabricada pela empresa francesa Valneva, que está despertando interesse no Reino Unido, na União Europeia, e na Austrália [1]. Por que o interesse? Segundo Taylor, pelo fato de que ela pode desencadear uma resposta imune mais ampla contra o vírus, não restrita à proteína S (de *spike*, espícula), como vacinas contra COVID-19 de outras plataformas, por exemplo as de RNA mensageiro (como a da Pfizer e da Moderna) e de vetor viral não replicante (como as da AstraZeneca, da Janssen e a da Gamaleya). Por esse motivo ela poderia ser mais efetiva contra variantes do novo coronavírus (SARS-CoV-2) que já estão circulando ou que podem surgir no futuro. E talvez não ter que ser reformulada para conferir proteção contra essas variantes. Otimistas estão chamando essa vacina de “à prova de variantes”.

A VLA2001 é inativada por uma substância química chamada beta-propiolactona, que também é usada na fabricação da Coronovac, e que é um tipo de inativação que preserva a estrutura das proteínas do vírus, o que é importante para que a vacina induza uma resposta imune tanto por produção de anticorpos como celular que seja efetiva para reconhecer e neutralizar outras partes do vírus, e não só a proteína S. A VLA2001 tem também dois adjuvantes, cuja função é estimular a resposta imune do vacinado. Esta vacina pode ser conservada entre 2 a 8°C, temperatura usualmente requerida para a conservação da maioria das vacinas na cadeia de frio,

Em 6 de abril a Valneva anunciou em um comunicado de imprensa os resultados de seu estudo fase 1/2 com a VLA2001 [2]. Nele, três dosagens diferentes da vacina foram administradas em duas doses, com três semanas de intervalo entre elas, em 153 adultos entre 18 e 55 anos de idade. A vacina foi bem tolerada e a maioria dos eventos adversos observados foram classificados com leves ou moderados, e foram de curta duração. Não foram observados eventos adversos graves nesse estudo. A resposta a anticorpos neutralizantes e de ligação foram melhores para o grupo de participantes que recebeu a dosagem alta da vacina. O nível de anticorpos neutralizantes duas semanas depois da segunda dose da vacina observados nos participantes do estudo que receberam a dosagem mais alta foram comparáveis ou superiores aos observados num painel de soros de convalescentes de COVID-19.

Taylor chama a atenção para o fato de que a vacina induziu resposta contra diversas proteínas do vírus, inclusive a proteína S, em todos os participantes, o que seria um sinal positivo de sua forma de proteção.

A vacina passa, então, para a fase 2/3 de ensaios clínicos na Inglaterra e Escócia, cujo início estava previsto para o começo deste mês (maio) [3]. O ensaio clínico deve incluir 1.000 participantes de 18 a 29 anos, que receberão a VLA2001, e 3.000 adultos de 30 anos ou mais, que receberão a VLA2001 ou a vacina da AstraZeneca. Como a maioria dos britânicos idosos já foi vacinada contra a COVID-19, está previsto um outro ensaio clínico com a VLA2001 para avaliar essa faixa etária a ser conduzido na Austrália.

Apesar de que mais da metade da população do Reino Unido já recebeu pelo menos uma dose de uma vacina contra a COVID-19, os britânicos estão interessados na VLA2001 como parte de seu arsenal, para prevenir problemas de suprimento – já que ela, apesar da Valneva ser francesa, será fabricada na Escócia – e possíveis falhas das vacinas existentes contra as novas variantes do novo coronavírus. Existe também a possibilidade de a VLA2001 ser usada como reforço, o que se pensa possa ser uma opção mais efetiva contra variantes. Ainda neste ano deve ser feito estudo avaliando o efeito de uma dose de reforço em indivíduos previamente imunizados com outras vacinas.

O governo britânico, após a divulgação dos resultados do estudo fase 1/2, aumentou sua encomenda para 100 milhões de doses. A Austrália e alguns países europeus também já declararam ter interesse em adquiri-la. Resta, porém, a se confirmar se a VLA2001 será, de fato, à prova de variantes.

Observando o movimento em torno dessa vacina aqui do Brasil, o fato de estarmos fabricando a vacina inativada da Sinovac pelo Instituto Butantan, pode se provar mais útil do que inicialmente se pensava. A principal diferença entre a VLA2001 e a Coronavac é que a primeira usa como adjuvante não só o hidróxido de alumínio, mas também o CpG 1018. Mesmo que isso faça essa vacina mais imunogênica, o que ainda precisa ser demonstrado, o potencial uso da Coronavac e de outras vacinas inativadas contra a COVID-19 parece promissor num mundo ameaçador de variantes do SARS-CoV-2.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

A Valneva publicou comunicado de imprensa em 18 de outubro, segundo o qual os resultados de seu estudo fase 3 atingiram os desfechos primários quanto à sua imunogenicidade (produção de anticorpos neutralizantes) e que a vacina candidata mostrou ser segura. A vacina já começará a ser avaliada pela agência reguladora do Reino Unido visando aprovação para uso em adultos a partir de 18 anos de idade [4].

REFERÊNCIAS

[1] Taylor A. What's the Valneva COVID-19 vaccine, the French shot that's supposed to be 'variant proof'? The Conversation. 2021 maio 7. Disponível em: <https://theconversation.com/whats-the-valneva-covid-19-vaccine-the-french-shot-thats-supposed-to-be-variant-proof-160345>.

[2] Valneva. Valneva reports positive phase 1/2 data for its inactivated, adjuvanted COVID-19 vaccine candidate, VLA2001. Valneva Press release. 2021 abr. 6. Disponível em: <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-phase-1-2-data-for-its-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/>.

[3] Sample I. Volunteers sought for clinical trial of Covid vaccine made in Scotland. The Guardian. 2021 abr. 26. Disponível em: <https://www.theguardian.com/society/2021/apr/26/volunteers->

hired-for-clinical-trial-of-covid-vaccine-made-in-scotland-valneva.

[4] Valneva. Valneva reports positive phase 3 results for inactivated, adjuvanted COVID-19 vaccine candidate VLA2001. Valneva Press release. 2021 out. 18. Disponível em <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-phase-3-results-for-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/>.

119. A PROCALCITONINA PODE SER ÚTIL PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Enviado em 13/05/2021

Aprocalcitonina é um biomarcador inflamatório, que é usado para o diagnóstico diferencial entre infecções virais, nas quais costuma apresentar níveis baixos no soro, e bacterianas, nas quais seus níveis em geral estão elevados [1].

A COVID-19, que é causada pelo SARS-CoV-2, um (corona)vírus, pode cursar com envolvimento pulmonar importante, cujas manifestações clínicas (febre, tosse, expectoração, falta de ar), infiltrados pulmonares, e elevação da proteína C reativa no soro são semelhantes às causadas por pneumonias bacterianas, que podem ocorrer como complicação dessa doença. Não é muito fácil saber por esses achados se um paciente apresenta ou não complicação bacteriana. Culturas de sangue ou de outros materiais orgânicos não são exames laboratoriais sensíveis para fazer essa distinção, particularmente nos pacientes já em uso de antimicrobianos. A distinção entre infecção e colonização em sítios não-estéreis é difícil, e mesmo nos pacientes com sepse a positividade das hemoculturas não chega a 50%.

A procalcitonina tem mostrado boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecções bacterianas secundárias em pacientes com influenza, que é uma doença viral e, por analogia, poderia também ter a mesma utilidade nos pacientes com COVID-19. Philip Williams *et al*, investigadores britânicos, realizaram um estudo retrospectivo comparando a procalcitonina e a proteína C reativa em pacientes adultos com formas graves de COVID-19 que requereram admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) [2]. Resultados dos dois testes foram comparados com controles históricos, pacientes internados em UTI com bacteremia ou influenza.

Segundo os autores, um estudo retrospectivo anterior em pacientes com COVID-19 havia mostrado que a dosagem da procalcitonina diminuiu o uso de antibióticos sem impactar nos desfechos estudados. A procalcitonina elevada, porém, também tem sido descrita como um marcador de gravidade na COVID-19, e não estaria claro se ela poderia também ser consequência da síndrome inflamatória associada à COVID-19 e não apenas indicativa de infecção bacteriana secundária.

Em seu estudo, Williams *et al* compararam dados de 99 pacientes com COVID-19 grave internados durante a primeira onda da doença que acometeu o Reino Unido em 2020 com os de 113 pacientes com bacteremia comprovada, e 32 pacientes com influenza sob risco de desenvolver infecções bacterianas secundárias. Nos três grupos foram considerados os dados de exames microbiológicos, marcadores inflamatórios e uso de antibióticos por duas semanas após o primeiro PCR (para influenza ou SARS-CoV-2) ou hemocultura positivo(a).

Foram observadas taxas de coinfeção bacteriana em 7,1% dos pacientes com COVID-19, e em 19,7% dos pacientes com influenza, valores comparáveis com os observados em outros estudos realizados em pacientes internados em UTI. Os níveis de proteína C reativa nos pacientes com COVID-19 foram crescentes durante a primeira semana, caindo durante a segunda. Já a elevação de procalcitonina nas primeiras 48 horas de admissão foi raramente observada nos pacientes com COVID-19. Os níveis de procalcitonina foram <1,0 ng/l em 68,9% dos pacientes com

COVID-19, e se mantiveram baixos ao longo do estudo, ou responderam rapidamente a antibióticos em 65,4%, enquanto nos pacientes com influenza essas cifras foram de 38% e 82,6%, respectivamente. Níveis de procalcitonina >1,0 ng/l haviam sido definidos *a priori* como sugestivos de infecção bacteriana, e a resposta ao tratamento antimicrobiano foi definida como reduções percentuais em relação ao valor de pico da procalcitonina variáveis conforme o dia após o início do tratamento, ou para valores <1,0 ng/l.

Em resumo, os achados mostraram que pacientes com COVID-19 grave não apresentam elevação de procalcitonina, exceto quando apresentam infecção bacteriana secundária. Assim a procalcitonina, mais do que a proteína C reativa, mostrou-se ser um biomarcador útil para identificar pacientes com COVID-19 com superinfecção bacteriana, inclusive aqueles em que não se consegue o isolamento do agente.

REFERÊNCIAS

- [1] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin*. 2020 out. 21;36(1):23-40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
- [2] Williams P, McWilliams C, Soomro K, Harding I, Gurney S, Thomas M, *et al*. The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to intensive care unit – a multi-centre cohort study in the South West of England, UK. *Journal of Infection*. 2021 mar. 18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.011>.

120. VARIANTE BRITÂNICA DO NOVO CORONAVÍRUS É ASSOCIADA A MIOCARDITE AGUDA EM CÃES E GATOS

Enviado em 14/05/2021

Desde o início da pandemia de COVID-19 existiu uma preocupação em se determinar se animais domésticos podem adquirir o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e transmiti-lo para o homem. Embora desde logo se tenha determinado que os gatos podem ser infectados tanto experimentalmente como naturalmente, pelo contato com seus donos, a transmissão do novo coronavírus desses animais para o ser humano não foi demonstrada. Viu-se, ainda, que os gatos têm infecções assintomáticas ou oligossintomáticas (com poucos sintomas), de forma que não só esses animais não têm importância na cadeia de transmissão do SARS-CoV-2 para os humanos como também não têm doença grave quando infectados. Quanto aos cães, sua suscetibilidade ao vírus é ainda menor.

Mas aí foi detectada uma variante do novo coronavírus, no Reino Unido, chamada B.1.1.7, que é hoje considerada como “preocupante”, pois é mais transmissível do que a cepa original do SARS-CoV-2. Por esse motivo essa variante, chamada por lá de variante de Kent, mas conhecida mundialmente como variante britânica ou inglesa, é hoje dominante no Reino Unido e em vários outros países. E, concomitantemente à progressão dessa variante, eis que surge a notícia do diagnóstico de vários casos de miocardite aguda em gatos e cães associados a ela.

Veterinários britânicos e franceses relataram os primeiros casos de infecção de cães e gatos pela variante B.1.1.7, observados em um hospital veterinário situado nos arredores de Londres, na Inglaterra. De acordo com *preprint* postado em 18 de março de 2021 por Luca Ferasin e colaboradores, entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021 foi observado um aumento súbito da incidência de casos de miocardite aguda em cães e gatos naquele hospital veterinário, de 1,4% para 12,8%, sendo 8,5% em gatos e 4,3% em cães [1]. Os autores notaram uma correspondência temporal entre eles e os casos humanos de COVID-19 causados pela variante britânica observados no Reino Unido. Os animais, que não tinham antecedente de doença cardíaca, apresentavam letargia, falta de apetite e respiração rápida ou falta de ar (secundárias à insuficiência cardíaca congestiva), e alguns deles apresentaram síncope. Laboratorialmente foram observados aumento de troponina I, sinais ecocardiográficos e radiológicos compatíveis com insuficiência cardíaca congestiva, e arritmias ventriculares ao eletrocardiograma. Todos os animais apresentaram boa evolução clínica após tratamento com repouso em gaiolas, diuréticos, oxigênio e, em alguns casos, antiarrítmicos. Muitos dos donos ou cuidadores desses animais haviam recebido o diagnóstico, nas 3 a 6 semanas anteriores, de infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente por PCR.

Com base na coincidência temporal entre o aparecimento dos casos de miocardite nos animais de companhia e os antecedentes de COVID-19 ou infecção pelo novo coronavírus nos seus donos ou cuidadores, Ferasin e colaboradores investigaram prospectivamente oito gatos e três cães. Sete desses animais foram submetidos a PCR para o SARS-CoV-2, três dos quais foram positivos para a variante B.1.1.7. Em três outros animais foi feito o diagnóstico sorológico de infecção pelo novo coronavírus.

Os autores chamam atenção para o fato de que nenhum dos animais apresentou quadro inicial de sintomas respiratórios, revelam preocupação com a patogenicidade da variante B.1.1.7 em cães e gatos, e consideram importante a vigilância da infecção desses animais por todas as novas variantes do SARS-CoV-2 que têm como característica uma maior transmissibilidade.

Em matéria publicada na revista *Science*, David Grimm comenta o *preprint* de Ferasin *et al* e cita dois outros casos de infecção pela variante B.1.1.7 observados nos Estados Unidos, no Texas, em um cão e um gato, que não apresentaram sintomas [2]. Para Grimm e seus entrevistados na matéria, não há por enquanto evidência definitiva de que tenha sido a variante britânica a ter causado os casos de miocardite aguda, e sim apenas uma correlação temporal entre elas. Também não se pode afirmar que essa variante seja mais transmissível ou perigosa para esses animais, e muito menos que estes representem perigo para os seus donos. Todas as evidências que existem até hoje apontam para o risco de os animais se infectarem a partir de seus donos, e não o contrário. Quanto à miocardite aguda em cães e gatos ser provocada pela variante B.1.1.7, este é um achado que merece ser mais explorado, mesmo porque sabe-se que o SARS-CoV-2 pode causar miocardite aguda em humanos.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

A variante B.1.1.7 do SARS-CoV-2 é hoje denominada Alfa, pela nomenclatura da Organização Mundial da Saúde. O *preprint* discutido no texto foi publicado em uma revista veterinária britânica no início de novembro de 2021 [3].

REFERÊNCIAS

- [1] Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Legros V, Leroy EM. Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. *bioRxiv preprint*. 2021 mar. 18. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.03.18.435945>.
- [2] Grimm D. Major coronavirus variant found in pets for first time. *Science*. 2021 mar. 19. Disponível em <https://www.sciencemag.org/news/2021/03/major-coronavirus-variant-found-pets-first-time>.
- [3] Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Corbet S, Gouilh MA, *et al*. Infection with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 detected in a group of dogs and cats with suspected myocarditis. *Vet Rec* 2021 nov. 4;189(9):e944. DOI: <https://doi.org/10.1002/vetr.944>.

121. TENTANDO VER MAIS LONGE: UMA VACINA UNIVERSAL CONTRA CORONAVÍRUS

Enviado em 19/05/2021

A satisfação trazida pelo desenvolvimento e aprovação para uso emergencial de várias vacinas contra a COVID-19 com uma rapidez sem precedentes na história foi um pouco abalada pelo surgimento de novas variantes do novo coronavírus (SARS-CoV-2), contra as quais algumas dessas vacinas podem ser menos efetivas. Dependendo da plataforma tecnológica, algumas delas talvez necessitem ser modificadas, o que possivelmente terá que ser feito periodicamente, em função do aparecimento futuro de novas variantes. Além das variantes preocupantes (*variants of concern*, conhecidas pela sigla VOC), que já temos circulando entre nós, existe a possibilidade teórica do aparecimento de variantes de alta consequência (*variants of high consequence*), que poderão não ser detectadas em determinados testes diagnósticos, não responder a tratamentos, e contra as quais vacinas atuais poderão não proteger.

Por esse motivo, uma abordagem possível que está sendo considerada por vacinologistas é o desenvolvimento de uma vacina universal contra o SARS-CoV-2. Se isso puder se conseguir, além de termos uma vacina que nos proteja contra a COVID-19 causada por todas as variantes já circulantes, inclusive as VOC, ela poderia nos proteger também contra novas variantes que eventualmente surjam, inclusive variantes de alta consequência. Uma visão ainda mais ambiciosa seria desenvolver vacinas que conferissem proteção não só contra a COVID-19, mas também contra doenças sistêmicas graves causadas por outros coronavírus, como é o caso da SARS e da MERS, além futuras doenças por coronavírus de potencial pandêmico.

A possibilidade de uma vacina universal contra coronavírus é discutida em uma matéria publicada por James Humblin, na revista norte-americana *The Atlantic* [1]. Nela, Humblin descreve brevemente como o novo coronavírus se liga a receptores ACE-2 de células humanas por sua proteína S (de *spike*, espícula), nelas injeta seu RNA, e assim se multiplica. A proteína S é muito eficiente para esse processo necessário para a multiplicação do vírus, mas também é um excelente alvo para vacinas, que induzem a formação de anticorpos cujo objetivo é neutralizar o SARS-CoV-2 que porventura venha a infectar uma pessoa imunizada, e impedir que ela desenvolva a COVID-19. Durante a sua multiplicação os coronavírus sofrem mutações, como é característica dos vírus RNA, e é assim que surgem as variantes. As VOC costumam apresentar várias mutações, sendo as de principal importância as que modificam a proteína S. Como as vacinas atualmente em uso foram feitas com base na cepa original de SARS-CoV-2 observada em Wuhan, na China, onde se iniciou a pandemia, os anticorpos induzidos por elas não neutralizam tão bem as novas variantes. Isso pode implicar em que as vacinas não sejam tão efetivas para a proteção contra essas variantes. O que pode se agravar ao longo do tempo à medida que estas sofram novas mutações.

Uma estratégia que está sendo perseguida para se chegar a uma vacina que não seja afetada pelas novas variantes é usar como alvo uma parte da proteína S menos sujeita a mutações, o que é mais fácil de dizer do que de fazer, pois tais locais podem ser de difícil acesso, dentro da estrutura proteica, para que os anticorpos consigam se ligar ao vírus e neutralizá-lo. Outra estratégia que está sendo adotada é a de uma vacina que carregue várias versões da parte da proteína S que se liga às células humanas. Um protótipo de tal vacina contra múltiplas variantes mostrou, em experimento em camundongos, induzir a produção de anticorpos contra todas as diferentes proteínas S representadas no mosaico nela contida. Uma abordagem semelhante se-

ria uma vacina de RNA mensageiro, como a da Pfizer ou da Moderna, que inclua trechos de RNA mensageiro que codifiquem diferentes locais de ligação da proteína S, incluindo as mutações observadas nas VOC. Segundo Humblin, isso já teria sido feito experimentalmente, com sucesso, em camundongos. E uma quarta solução seria a de incluir na vacina outras proteínas do coronavírus além da proteína S, ou genes que instruem a sua síntese pela própria célula humana.

Podemos não estar tão longe assim de uma vacina universal contra coronavírus, já que esse tipo de ideia já vem sendo perseguido há anos, embora ainda sem sucesso, para a influenza, mas no caso dos coronavírus a chance de dar certo seria maior pelo fato de seu genoma ser mais simples e menos sujeito a mutações. Mesmo que a atual pandemia de SARS-CoV-2 possa ser controlada com as vacinas já em uso, ou que deverão ser aprovadas ao longo deste ano e no próximo, não está descartada a possibilidade de que uma vacina universal contra ele seja necessária para se acabar com a pandemia. E certamente será bem-vinda uma vacina cuja proteção possa se estender para outros coronavírus, inclusive aqueles com potencial para causar pandemias que ainda não conhecemos, mas que muitos cientistas garantem que virão, mais cedo ou mais tarde.

De acordo com Wayne Koff, diretor executivo do Human Vaccines Project, e Seth Berkeley, diretor executivo da Gavi, em editorial publicado na *Science*, para se chegar a uma vacina universal será necessário o reconhecimento por parte de governos, indústria, academia, e organizações não-governamentais de que isso é uma prioridade de saúde pública para o planeta [2]. E o momento para se começar é agora. Não vai ficar barato chegar lá, mas o custo global desta pandemia está sendo estimado entre 8 e 16 trilhões de dólares americanos, enquanto, segundo eles, custaria cerca de 500 vezes menos prevenir a próxima pandemia com uma vacina universal.

REFERÊNCIAS

[1] Hamblin J. One vaccine to rule them all. *The Atlantic*. 2021 abr. 26. Disponível em: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/04/finding-universal-coronavirus-vaccine/618701/>.

[2] Koff WC, Berkley SF. A universal coronavirus vaccine. *Science*. 2021 fev. 21;371(6531): p. 759. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602830/>. DOI: 10.1126/science.abh0447.

122. RASTREAMENTO DE CONTATOS E COVID-19: O PAPEL DOS APLICATIVOS DIGITAIS

Enviado em 24/05/2021

Fala-se muito pouco na mídia brasileira sobre o rastreamento de contatos como medida importante na resposta à COVID-19. Não é de se estranhar, num país onde se testou e se testa pouco para se determinar se uma pessoa está infectada ou não pelo novo coronavírus, e onde várias autoridades desestimularam e desestimulam o isolamento social, duas medidas que caminham de mãos dadas com o rastreamento de contatos. Testagem em larga escala de pessoas sintomáticas, rastreamento e testagem de contatos, e isolamento de casos suspeitos e confirmados foram o pilar das respostas bem-sucedidas à pandemia, particularmente observadas em países asiáticos como a República da Coreia e o Vietnã. Isso, quando ainda não existiam vacinas contra a COVID-19.

Onde a importância do rastreamento de contatos não se questiona, o que se discute é como fazê-lo de forma mais eficiente. Na COVID-19 conspiram contra o sucesso do rastreamento de contatos o curto intervalo de tempo entre o início dos sintomas em quem transmite a doença e em quem se infecta pelo vírus, a transmissão a partir de pessoas assintomáticas, a dificuldade da pessoa se lembrar de todos os seus contatos, a impossibilidade de se identificar contatos que a pessoa infectada não conhece, e o número limitado de rastreadores treinados. Isso nos explicam James O'Connell e Derek O'Keefe, dois médicos ligados a universidades irlandesas que discutem, em artigo publicado na seção Perspectivas, no *New England Journal of Medicine*, o uso de aplicativos digitais para tornar mais efetivo o rastreamento de contatos [1]. Esta é uma medida em geral bem aceita na Ásia, mas cuja implementação no Ocidente tem encontrado resistência sob o argumento de invasão de privacidade. Segundo esses autores, há muito a se aprender com a experiência de quem tem empregado tecnologias digitais para melhorar o rastreamento de contatos durante esta pandemia.

O'Connell & O'Keefe focam seu artigo no sucesso da experiência sul-coreana, que é produto do aprendizado da República da Coreia com a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), outra doença sistêmica grave causada por um coronavírus de potencial epidêmico que atingiu aquele país em 2015, e que teria alertado autoridades políticas e a população de lá sobre a necessidade de rapidez no reconhecimento de uma possível pandemia e na resposta a ela. A experiência vivida com a MERS fez com que os sul-coreanos valorizassem a importância da capacidade de desenvolver rapidamente testes diagnósticos e integrá-los com rastreamento de contatos e um sistema de isolamento e quarentena efetivos.

No que diz respeito ao rastreamento de contatos, foi desenvolvida uma tecnologia digital para esse propósito, que se beneficiou de um arcabouço legal que foi construído após o surto de MERS em 2015, o qual permitiu o uso de dados de geolocalização naquele país desde o início da pandemia. Foi criada uma base de dados centralizada sobre os movimentos das pessoas com COVID-19 através de dados de GPS de telefones celulares. O aplicativo Corona 100m, que foi baixado pelos sul-coreanos mais de um milhão de vezes em poucas semanas, coleta dados de fontes governamentais públicas que informam sobre a presença de qualquer paciente com COVID-19 em um raio de 100 metros, assim como a data de seu diagnóstico, sua nacionalidade, idade, sexo, e localizações prévias [2]. Um outro aplicativo, Corona Map, que mostra a localização de pacientes diagnosticados para ajudar quem quiser evitar essas áreas, foi o segundo aplicativo mais baixado no país. Como explicam O'Connell & O'Keefe, o Corona 100m interfere com a privaci-

dade, proteção de dados e liberdades civis das pessoas infectadas, mas seu objetivo é interromper cadeias de transmissão e proteger os membros mais vulneráveis da sociedade.

Nenhum esforço comparável para incrementar o rastreamento de contatos foi feito em países ocidentais no início da pandemia. Possivelmente pela falta de experiência de resposta a epidemias dessa maneira, do ponto de vista ocidental era inconcebível que a privacidade e o direito à proteção de dados pudessem ser sacrificados para o bem da saúde coletiva. No entanto, como lembram O'Connell & O'Keefe, a utilização de dados de geolocalização por outros aplicativos já existe na prática, e com muito pouco retorno para as pessoas.

O rastreamento automático com o auxílio da geolocalização deu aos sul-coreanos a possibilidade de saber os locais onde ocorreram contatos até 14 dias antes do início dos sintomas ou diagnóstico. Obviamente isso lhes deu uma compreensão sobre os locais de transmissão muito superior aos países ocidentais, cuja capacidade de identificar e notificar contatos de pessoas infectadas se limitava a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas ou do diagnóstico. Em parte por esse motivo, ao fim da primeira onda de COVID-19 na República da Coreia, em abril de 2020, aquele país tinha notificado 10.423 infecções e tão somente 204 mortes, enquanto os países europeus, ao fim de sua primeira onda, em junho, tinham tido mais de 2,1 milhões de casos e 180.000 óbitos.

Os ocidentais parecem ter aprendido com essa experiência, e o balanço entre preservar a privacidade e preservar a vida tem sido visto com outros olhos. Frente a uma epidemia que ainda pode durar alguns anos, já vários países do Ocidente reconhecem a necessidade do uso dessas tecnologias, apenas querem fazê-lo de uma forma confiável, transparente e que preserve o máximo possível a privacidade. Têm sido favorecidas, então, abordagens descentralizadas, de forma que os dados coletados permanecem nos celulares das pessoas, são encriptados, e apagados após um determinado tempo.

REFERÊNCIAS

- [1] O'Connell J, O'Keefe DT. Contact tracing for Covid-19 – a digital inoculation against future pandemics. *N Engl J Med*. 2021 maio 19. DOI: 10.1056/NEJMp2102256.
- [2] Yasheng Huang, Meicen Sun, Yuze Sui. How digital contact tracing slowed Covid-19 in East Asia. *Harvard Business Review*. 2020 abr. 15. Disponível em: <https://hbr.org/2020/04/how-digital-contact-tracing-slowed-covid-19-in-east-asia>.

123. O DIAGNÓSTICO DE COVID-19 PELO OLFATO: A HORA E A VEZ DOS CANINOS

Enviado em 24/05/2021

No dia 3 de novembro de 2020 ocorreu uma oficina *online* que foi chamada *International K9 Team*. K9, em inglês, lê-se *canine*, que quer dizer canino. O objetivo dessa oficina era compartilhar os resultados de diversos grupos de pesquisa, de vários países, que trabalham com o treinamento de cães para detectar, pelo cheiro, pessoas portadoras do novo coronavírus (SARS-CoV-2), sintomáticas ou não. Em matéria publicada na revista *Nature*, Holly Else faz um apanhado do que foi apresentado naquela oficina [1].

De acordo com Else, os cães têm no nariz 300 milhões de receptores de olfato, enquanto nos humanos são apenas 5 a 6 milhões, o que permite aos animais detectar uma grande quantidade de odores que nos escapa. Essa capacidade olfativa já vem sendo utilizada há muito tempo em aeroportos, para a detecção de drogas, armas e explosivos. Há também exemplos de cães treinados para a detecção de doenças como câncer e malária, mas esses animais não têm sido utilizados de rotina e em larga escala para esse propósito. Acredita-se que o que os animais detectam são padrões distintos de compostos orgânicos voláteis (conhecidos em inglês por VOCs, iniciais de *volatile organic compounds*), que ao evaporar criam os odores captados por eles.

Já se sabia que infecções por outros vírus que não o SARS-CoV-2 liberam VOCs. Desde o início da pandemia de COVID-19 vários cientistas que trabalham com cães farejadores se interessaram pelo possível papel desses cães na detecção de casos dessa doença. O interesse é o potencial desses animais triarem centenas de pessoas por hora em locais como aeroportos, estádios e ginásios esportivos, com rapidez muito maior e a um custo muito mais baixo do que métodos diagnósticos como o RT-PCR. Os cães têm sido treinados para cheirar amostras, geralmente de suor, e se sentar ou bater a pata no chão quando detectam o odor em uma amostra. Em estudos apresentados no evento K9, conduzidos nos Emirados Árabes Unidos, na Finlândia e no Líbano, esses casos foram comparados com testes convencionais feitos nas mesmas pessoas. Foram apresentados casos em que os animais indicaram infecção antes de os testes positivarem, sugerindo o importante papel que eles podem vir a representar na triagem de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2.

Até a publicação da matéria de Else só havia um artigo publicado sobre o tema, por Paula Jendry e colaboradores, em que oito cães farejadores treinados por uma semana para detectar saliva ou secreção traqueobrônquica de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foram capazes de distinguir amostras de indivíduos infectados e não infectados com uma sensibilidade de 82,63% e especificidade de 96,35% [2].

Else cita um exemplo de estudo apresentado no evento K9, de um pesquisador libanês, Riad Sarkis, que apresentou resultados de dois de seus animais com melhor desempenho, que foram usados para triagem em um aeroporto no Líbano. De 1680 passageiros triados, 158 casos de COVID-19 foram confirmados por testes de PCR. Segundo os resultados, ainda não publicados, os cães identificaram todos os casos negativos, e 92% dos casos positivos. O autor do trabalho já na ocasião havia recebido convites para implementar a triagem por cães em escolas, bancos e prisões, e já estava implementando o serviço em um shopping center.

Esses resultados preliminares foram considerados promissores, mas a grande dúvida dos observadores não envolvidos nos estudos é se eles podem ser reproduzidos em larga escala, com

a mesma acurácia dos resultados até agora divulgados, que foram obtidos em estudos relativamente pequenos e com animais selecionados previamente pelo seu bom desempenho.

Na França, o Ministério da Saúde acaba de anunciar sua intenção de utilizar cães farejadores para triagem de pessoas infectadas pelos SARS-CoV-2 a partir deste verão, que no hemisfério norte começa em 21 de junho [3]. Essa decisão ocorre dias após a divulgação dos resultados de um estudo francês, conduzido por Dominique Grandjean e colaboradores, no qual nove cães detectaram 97% dos casos positivos em amostras de suor colhidos da região axilar de 355 pessoas submetidas a triagem para SARS-CoV-2 por RT-PCR em material colhido por *swab* de rinofaringe. Os cães não tiveram contato com os participantes do estudo.

Segundo a autora, os cães não deixaram passar nenhum caso positivo em participantes assintomáticos, o que é animador para um teste de triagem. A questão das variantes preocupantes do SARS-CoV-2 parece não representar problema para os cães, pelo menos no caso das variantes britânica, sul-africana e brasileira, restando a ser testada a indiana.

Em um programa de triagem em larga escala os cães devem farejar as pessoas diretamente, diferentemente do que foi feito nos estudos, o que vai demandar um período para adaptação dos animais. O período de treinamento, porém, pode diminuir das seis semanas atuais para apenas dois ou três dias, desde que nele seja utilizado um objeto contendo apenas o odor exalado no suor de pacientes positivos para o SARS-CoV-2, ao invés de os cães serem treinados diretamente nos pacientes portadores do vírus. Segundo a Dra. Grandjean, além da França há 41 países que estão interessados, já implementaram ou estão em vias de implementar programas de triagem de infectados pelo SARS-CoV-2 por cães farejadores, entre os quais são citados dois países sul-americanos, a Argentina e o Chile.

REFERÊNCIAS

[1] Else H. Can dogs smell COVID? Here's what the science says. *Nature*. 2020 nov. 23. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03149-9>.

[2] Jendry P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, *et al*. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients – a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2020 jul. 23; 20:536. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3>.

[3] Beau A. Covid-19: des chiens renifleurs dès cet été en France, espère le ministère de la Santé. *Huffington Post*. 2021 maio 22. Disponível em: https://www.huffingtonpost.fr/entry/covid-19-chiens-renifleurs-des-cet-ete-en-france_fr_60a90785e4b0d45b75299738.

124. MUCORMICOSE E COVID-19 NA ÍNDIA

Enviado em 26/05/2021

Mucormicose é uma doença causada por diversos fungos da família Mucorales, que ocorre principalmente em diabéticos e em pessoas portadoras de doenças de base que cursam com imunodepressão, mas que também tem sido descrita após traumatismos e lesões iatrogênicas, e em surtos após desastres naturais. Os Mucorales são considerados fungos oportunistas. De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise de 851 casos publicada em 2018, as principais doenças de base observadas foram diabetes mellitus, que foi um fator de risco independente para a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose, doença maligna hematológica, que esteve associada à forma disseminada dessa micose, enquanto transplantes de órgãos sólidos estiveram associados às formas pulmonar, gastrointestinal ou disseminada [1]. Espécies do gênero *Rhizopus* foram mais comumente observadas, particularmente nas formas rino-órbito-cerebrais. Quase metade (46%) dos casos foram fatais.

Casos de mucormicose têm sido observados em associação com a COVID-19 por todo o mundo, mas particularmente na Índia, onde o aumento crescente de casos de doença causada pelo novo coronavírus tem sido acompanhado por um aumento do número de casos dessa micose. Monica Slavin e Karin Thursky, duas cientistas australianas, fazem uma breve revisão sobre essa doença tão pouco conhecida mesmo por médicos não infectologistas, procurando entender o porquê do aumento de sua incidência que vem sendo observado na Índia [2].

A mucormicose pode ser adquirida pela inalação de esporos dos fungos, que é a forma mais comum, deglutição de esporos com a comida ou medicamentos, ou pela contaminação de ferimentos pelos esporos. Segundo Slavin & Thursky, quando há lesão pulmonar e imunodepressão, como em casos graves de COVID-19, o fungo pode se propagar nas vias aéreas e seios paranasais e, à distância, para outros tecidos. Existe a mucormicose pulmonar, mas a maioria das infecções se localiza mais comumente no nariz e seios paranasais, de onde pode se estender por contiguidade para os olhos ou para o cérebro, podendo causar perda da visão, dor de cabeça e convulsões. Esta é a forma rino-órbito-cerebral da doença. Existem ainda formas cutâneas, observadas em desastres naturais e em ferimentos de guerra contaminados por solo e água.

De onde vêm os fungos que causam mucormicose nos pacientes com COVID-19 na Índia? Já antes da pandemia a mucormicose era uma doença muito mais comum na Índia, onde ela ocorre em 14 a cada 100.000 pessoas, do que em qualquer outra parte do mundo. Na Austrália, país das autoras, a incidência é de 0,06 casos por 100.000. Os Mucorales podem ser encontrados no solo, em alimentos apodrecidos, excrementos de aves e animais, e em ambientes úmidos. A abundância desses fungos no meio ambiente na Índia deve contribuir para que a mucormicose ocorra de forma relativamente frequente naquele país.

O diabetes é um fator de risco para a mucormicose conhecido, o que atribui-se às condições propícias ao desenvolvimento para os Mucorales criadas quando a doença é mal controlada e os pacientes apresentam níveis de glicemia (“açúcar no sangue”) elevados e o meio tecidual relativamente ácido. Segundo Slavin & Thursky a prevalência de diabetes mellitus na Índia tem aumentado e frequentemente os pacientes por lá são mal controlados. Em termos globais, os casos de mucormicose associados à COVID-19 estão associados ao diabetes em 94% das vezes, e 67% são pacientes mal controlados.

As autoras chamam a atenção para o fato de que diabetes e obesidade são fatores de risco para formas graves de COVID-19, que quando ocorrem são tratadas frequentemente com corticoides.

Corticoides, em doses altas, causam imunodepressão, e são considerados fatores de risco para a mucormicose. As lesões de vias aéreas e de vasos sanguíneos poderiam, segundo elas, propiciar alterações locais favoráveis ao desenvolvimento do fungo. Somando-se a tudo isso, a presença dos Mucorales no ambiente explicaria a alta incidência de mucormicose em pacientes com COVID-19 observada na Índia em comparação com outros países.

O prognóstico da mucormicose é ruim, e mesmo entre os pouco mais de 50% de sobreviventes é alta a porcentagem de sequelas. Por isso rapidez no diagnóstico e no início do tratamento, que consiste no controle da glicemia, na remoção de tecido necrótico (morto), e no uso de antifúngico sistêmico são considerados importantíssimos. Na Índia pré-COVID-19 já existia o problema do diagnóstico ser tardio e de dificuldade de acesso ao tratamento, e numa situação de aumento de casos durante uma pandemia, infelizmente nada indica que vá ser diferente.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Em um estudo prospectivo, observacional, multicêntrico, conduzido na Índia entre janeiro e março de 2021, entre 2567 casos de Covid 47 desenvolveram mucormicose [3]. A maioria deles tinha diabetes mellitus (76,6%) e não era vacinada (66%), e todos eles receberam corticoide como parte de seu tratamento para a Covid.

REFERÊNCIAS

- [1] Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, *et al.* The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 jul. 21; 25(1). p. 26-34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036666/>. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
- [2] Slavin M, Thursky K. What is mucormycosis, the fungal infection affecting COVID patients in India? *The Conversation*. 2021 maio 13. Disponível em: <https://theconversation.com/what-is-mucormycosis-the-fungal-infection-affecting-covid-patients-in-india-160707>.
- [3] Selarka L, Sharma S, Saini D, Sharma S, Batra A, Waghmare VT, *et al.* Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*. 2021 jul. 24;64(10). p. 1253-1260. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255907/>. DOI: 10.1111/myc.13353.

125. USO SEQUENCIAL DE DIFERENTES VACINAS CONTRA COVID-19: PRIMEIROS RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Enviado em 07/06/2021

Dúvida muito frequente nos dias de hoje, quando já existem várias vacinas contra a COVID-19 aprovadas para uso emergencial, é se é possível se imunizar uma pessoa com uma dose de uma vacina e uma segunda dose de outra, se isso traria alguma vantagem, ou se poderia causar algum problema. São dúvidas muito naturais, e se tornam mais relevantes em situações como vivemos recentemente no Brasil, de falta temporária de uma das duas vacinas até então disponíveis no país. A grande dificuldade para responder a essas dúvidas é que todas as vacinas contra COVID-19 são muito recentes, têm no máximo seis meses de uso, e os estudos realizados com elas durante o seu desenvolvimento clínico não contemplaram o seu uso sequencial com outras vacinas contra a COVID-19, que então também estavam em fase de desenvolvimento.

Na Europa, a constatação de que uma das vacinas autorizadas, a da AstraZeneca, está associada um evento adverso raro, mas grave, conhecido como síndrome de trombose e trombocitopenia, fez com que vários países europeus passassem a indicar esta vacina só para pessoas a partir de 55 ou de 60 anos. Como explica Raquel Yotti, diretora do Instituto de Saúde Carlos III, da Espanha, essa recomendação criou um problema para pessoas abaixo dessa faixa etária que já haviam recebido a primeira dose dessa vacina [1]. Países como França, Alemanha, Suíça, Dinamarca e Noruega recomendaram que a segunda dose fosse substituída por uma vacina de RNA mensageiro, ou seja, a vacina da Pfizer ou da Moderna. Recomendação feita com base no perfil de segurança dessas vacinas e pela consideração teórica de que a administração sequencial de vacinas de plataformas diferentes poderia propiciar uma resposta imunitária igual ou até mais potente.

Começam a surgir resultados de estudos que avaliam a imunogenicidade e segurança da administração sequencial de algumas vacinas contra a COVID-19. Em meados de maio foram publicados *online* os resultados de reatogenicidade do estudo Com-COV, que é um estudo multicêntrico britânico, randomizado, que compara imunização primária com a vacina da AstraZeneca seguida da vacina da Pfizer, vice-versa, duas doses da AstraZeneca ou duas doses da Pfizer, com intervalos de 28 ou 84 dias entre elas [2]. Nesse estudo os 830 participantes, que tinham 50 anos de idade (mediana de 57 anos) ou mais, e que ou não tinham ou tinham formas leves/moderadas controladas de comorbidades, estiveram cegos a que vacinas receberam, e em que ordem. Foram computados os dados de reatogenicidade observados em períodos de 7 dias após cada dose da vacina. No grupo que recebeu apenas a vacina da AstraZeneca a reatividade sistêmica foi maior após a primeira dose, enquanto no que recebeu a da Pfizer ela foi maior após a segunda. Nos dois grupos que receberam vacinação heteróloga sequencial, a reatividade sistêmica foi maior na segunda do que na primeira dose, com uma diferença de frequência acima de 20% entre elas. Tal diferença foi semelhante para febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, dores articulares, mal estar e dores musculares. A maioria dos sintomas foram observados nas primeiras 48 horas após a vacinação. Nenhum participante precisou ser hospitalizado por esses sintomas.

O estudo Com-COV foi restrito a pacientes de 50 anos ou mais, faixa etária na qual eventos adversos são menos frequentes e costumam ser mais brandos. É possível que a reatogenicidade em pessoas mais jovens que receberem imunização sequencial com essas vacinas seja maior. Os resultados de imunogenicidade desse estudo deverão ser divulgados em junho. Há outros estudos sobre vacinação sequencial contra COVID-19 já em andamento no Reino Unido, incorporando as vacinas da Moderna e da Novavax.

Na Espanha foi realizado o estudo CombivacS, que avaliou, em pessoas mais jovens do que 60 anos, o uso da vacina da Pfizer como segunda dose de um esquema iniciado com a vacina da AstraZeneca. A inclusão de um braço do estudo com uma segunda dose da vacina da AstraZeneca não foi possível, porque por ocasião da realização do estudo o uso dessa vacina nessa faixa etária estava suspenso naquele país. Os resultados desse estudo foram divulgados para a imprensa, mas ainda não publicados. Segundo os resultados divulgados, a combinação entre as duas vacinas levou a resposta de anticorpos neutralizantes em todos os vacinados, acompanhada de potencialização da resposta celular [1]. Eventos adversos locais e sistêmicos foram leves ou moderados, de curta duração, e semelhante ao perfil conhecido de reatogenicidade a duas doses de vacinas de RNA mensageiro.

Os resultados de imunogenicidade do estudo Com-COV têm previsão de ser divulgados neste mês de junho de 2021. De acordo com Yotti, estudo experimental recente em camundongos indica uma melhor resposta imunológica do uso sequencial de duas vacinas de plataformas diferentes comparado a duas doses de vacinas de adenovírus. Mesmo que essa superioridade não se confirme nos estudos em humanos, se a resposta imune for não inferior à dos esquemas homólogos (com duas doses da mesma vacina) já dará subsídio para a intercambialidade entre as vacinas estudadas para uso sequencial, com a ressalva da maior reatogenicidade mostrada pelo estudo Com-COV. Espera-se que estudos semelhantes sejam também feitos com as vacinas em uso no Brasil.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

O resultado do estudo Com-COV foi publicado [3]. Em termos de imunogenicidade, os dois esquemas heterólogos estudados, vacinas da Pfizer-AstraZeneca e Astra-Zeneca-Pfizer, tiveram resposta de anticorpos superior à do esquema homólogo com duas doses da vacina da AstraZeneca. O resultado do estudo CombivacS também foi publicado [4], confirmando os achados descritos no texto acima.

REFERÊNCIAS

- [1] Yotti R. Combinación de vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿por qué el ensayo CombivacS? *The Conversation*. 2021 maio 24. Disponível em: <https://theconversation.com/combinacion-de-vacunas-contra-el-sars-cov-2-por-que-el-ensayo-combivacs-161486>.
- [2] Shaw RH *et al.* Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet*. 2021 maio 12;397(10289):2043-2046. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6).
- [3] Xinxue Liu, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 set. 4-10; 398:856–69. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9).
- [4] Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 jun. 25; 398: 121–30. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3).

126. REAPROVEITAMENTO DE FÁRMACOS QUE JÁ ESTÃO NO MERCADO PARA O TRATAMENTO DA COVID-19. TEM FUNCIONADO?

Enviado em 08/06/2021

A grande esperança no controle da pandemia de COVID-19 está em se vacinar grande parte da população mundial, o que não acontecerá de hoje para amanhã tendo em vista que apenas uma pequena fração foi até agora imunizada, e a quantidade de vacinas disponível ainda está muito aquém do necessário. Enquanto não se chega lá, muitos continuam adoecendo, sendo hospitalizados, e morrendo por essa doença, sem que se tenha ainda nenhum tratamento efetivo que tenha impacto importante na sua morbidade e mortalidade.

Com exceção de alguns anticorpos monoclonais, não houve tempo ainda para o desenvolvimento de medicamentos inovadores para o tratamento da COVID-19, o que já era previsto desde o início da pandemia, de forma que desde lá se procurou estudar o reaproveitamento de fármacos já no mercado, aprovados para outras indicações terapêuticas, que têm a vantagem de já ter um perfil de segurança conhecido. Com essa vantagem, estudos clínicos com esses fármacos puderam (e podem) ser iniciados muito mais cedo do que poderiam produtos novos, que têm que passar por uma série de estudos em animais de laboratório antes de começarem a ser estudados em seres humanos. O mesmo raciocínio se aplica para medicamentos ainda não comercializados, mas que já passaram pela fase de estudos não clínicos.

Em matéria publicada no *Lancet Respiratory Medicine*, Priya Venkatesan procura avaliar o que benefícios nos trouxe até agora essa tentativa [1]. Segundo Venkatesan, desde o início da pandemia já foram testados centenas de medicamentos em pacientes hospitalizados com COVID-19, de forma que existe acumulada uma enorme quantidade de informação, mas de qualidade não uniforme. No Projeto CORONA, um repositório de dados de iniciativa norte-americana, existe informações sobre 443 fármacos administrados a mais de 340.000 pacientes. Nesse projeto, médicos e pesquisadores avaliam esses medicamentos com base em seu desempenho em ensaios clínicos quanto a atingir determinados desfechos primários definidos previamente. O que se viu até agora foi que muito poucos dentre esses fármacos foram avaliados como inequivocamente efetivos. São eles: baricitinibe e tocilizumabe (ambos aprovados na Anvisa para uso em artrite reumatoide), remdesivir (antiviral originalmente desenvolvido, sem sucesso, para tratamento de hepatite C e doença pelo vírus sincicial respiratório, e que vinha sendo estudado para tratamento de ebola), e dexametasona (corticoide em uso há décadas para várias indicações).

Essa avaliação está, de maneira geral, de acordo com o que se tem recomendado internacionalmente. Venkatesan cita as diretrizes norte-americanas, que recomendam a dexametasona para pacientes que necessitam suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica. Nesses pacientes a associação de tocilizumabe à dexametasona pode aumentar a sobrevivência dos pacientes. Já o remdesivir também pode ser usado em pacientes que requerem suplementação de oxigênio, mas não é recomendado para aqueles sob ventilação mecânica. As diretrizes britânicas são semelhantes para esses fármacos para essas indicações.

Também através de ensaios clínicos, como o RECOVERY e o SOLIDARITY, foi demonstrado que a hidroxicloroquina, a combinação lopinavir-ritonavir, o interferon e a azitromicina não diminuem a mortalidade em pacientes com COVID-19, e que a ivermectina não deve ser utilizada a não ser em ensaios clínicos, já que as doses preconizadas para o tratamento da COVID-19

podem ser maiores do que as aprovadas em bula, o que aumenta o risco de toxicidade. Venkatesan chama a atenção para o fato de que alguns fármacos propostos para serem reaproveitados para o tratamento da COVID-19 ganharam espaço na prática e passaram a ser utilizados em larga escala, mesmo sem que ensaios clínicos tenham demonstrado sua eficácia, como é o caso da hidroxicloroquina. Segundo a autora, estima-se que quase 1 a cada 3 pacientes com COVID-19, mundialmente, receberam esse medicamento, sendo que apenas 1 de 19 ensaios clínicos controlados randomizados mostrou algum efeito ou benefício.

Mais recentemente tem surgido interesse em se avaliar o uso ambulatorial de fármacos reaproveitados para prevenir a hospitalização de pacientes com COVID-19. Um exemplo bem sucedido citado por Venkatesan é a budesonida, um corticoide, administrada por via inalatória, que o ensaio clínico PRINCIPLE demonstrou reduzir o tempo de recuperação de pacientes com COVID-19 tratados em nível de atenção primária pelo Sistema Nacional de Saúde (NHS) britânico, equivalente ao SUS, no Brasil. No Estados Unidos é citado o ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, ACTIV-6, que deverá avaliar medicamentos autoadministrados por via oral ou inalatória por pacientes com formas de COVID-19 que não preenchem critérios de internação [2].

Um ponto curioso levantado por Venkatesan é que o surgimento das variantes de atenção do novo coronavírus (SARS-CoV-2) pode torná-las mais suscetíveis a tratamentos, particularmente se iniciados precocemente. Como em geral se pensa que o aparecimento de novas mutações nos aproxima de uma situação em que novas variantes escapem da proteção conferida pelas vacinas, a ideia de que essas mesmas variantes possam ser mais facilmente tratadas por medicamentos reaproveitados não é muito intuitiva.

A taxa de sucesso do reaproveitamento de medicamentos conhecidos tem se mostrado modesta para o tratamento da COVID-19, mas ela também é modesta para drogas inovadoras, e o reaproveitamento de fármacos permanece sendo uma estratégia na qual se deve investir, já que pode identificar medicamentos efetivos em tempo relativamente curto e a um custo comparativamente muito menor.

REFERÊNCIAS

- [1] Venkatesan P. Repurposing drugs for treatment of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021 jun. 3;9(7). p. 63. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00270-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00270-8/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00270-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00270-8).
- [2] National Institutes of Health. Large clinical trial to study repurposed drugs to treat COVID-19 symptoms. *News releases*. 2021 abr. 19. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/large-clinical-trial-study-repurposed-drugs-treat-covid-19-symptoms>.

127. O NOVO CORONAVÍRUS PODE DRIBLAR OS ANTICORPOS NEUTRALIZANTES E SE PROPAGAR POR SINCÍCIOS

Enviado em 15/06/2021

Uma imagem algo romântica da infecção de seres humanos pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) é a de uma guerra entre esses vírus, que atacam as células e delas se utilizam para se multiplicar para, em seguida, invadir novas células e continuar a fazer o mesmo, e as defesas do organismo, que consistem em vários tipos de células e de anticorpos, os mais importantes dos quais seriam os ditos neutralizantes. Para ganhar a guerra os exércitos usam várias estratégias e armas, e na batalha entre o SARS-CoV-2 e os anticorpos neutralizantes todo recurso é válido.

Um desses recursos é descrito por Laurelle Jackson e colaboradores em *preprint* recém-postado e, portanto, ainda não submetido a avaliação por outros cientistas [1]. De acordo com esse estudo o SARS-CoV-2 usa a fusão celular como mecanismo para sua propagação de célula para célula. Os autores fizeram uso de microscopia de lapso de tempo para visualizar a infecção de uma linha de células pulmonares humanas, e de neutralização de vírus vivos por anticorpos neutralizantes para determinar a sensibilidade da propagação do SARS-CoV-2 de célula para célula. Observou-se que a infecção pelo novo coronavírus levou rapidamente (em 6 horas) à fusão celular, com a formação de células multinucleadas com núcleos agrupados. Para se comparar a sensibilidade da propagação de célula para célula à neutralização, a infecção foi feita por vírus livres ou por células infectadas isoladas que expressavam na sua superfície a proteína S (de *spike*, espícula) do SARS-CoV-2. Foram utilizadas duas variantes do novo coronavírus, as hoje chamadas alfa (conhecida como variante inglesa) e beta (sul-africana). A propagação de célula para célula de ambas as variantes do SARS-CoV-2 não foi sensível à neutralização, seja por anticorpos monoclonais ou plasma de convalescentes. Esse achado sugere que, uma vez que as células sejam infectadas, pode ser mais difícil que elas sejam neutralizadas por anticorpos no caso de tipos celulares e compartimentos anatômicos que favoreçam esse tipo de propagação.

Zania Stamatakis, professora de imunologia viral da Universidade de Birmingham, no Reino Unido, traduz para o leitor não especializado os achados do artigo de Jackson *et al*, e procura deixar claras as suas implicações práticas [2]. A autora explica que os vírus infectam células, as quais são usadas por eles como fábricas de cópias deles mesmos, que são liberadas com a morte dessas células para infectar outras. É nesse momento que os anticorpos se ligam a eles, impedindo-os de entrar em novas células, neutralizando-os. Mas, ela pergunta, o que acontece quando os vírus não precisam sair da célula para entrar em outra e continuar se multiplicando? Os anticorpos ainda conseguem neutralizá-los quando isso acontece?

Segundo Stamatakis essa é uma pergunta que se aplica ao SARS-CoV-2, que sabidamente tem a propriedade de modificar células humanas fazendo que elas se fusionem com células vizinhas, formando sincícios. Estes são células gigantes multinucleadas com abundante citoplasma, chamadas pela autora de supercélulas, e que são excelentes fábricas de vírus. Enquanto os vírus permanecem dentro dessas células estão ao abrigo dos anticorpos neutralizantes, que ficam fora delas.

No estudo de Jackson *et al* foram usadas as variantes alfa e beta do SARS-CoV-2, respectivamente, sensível e menos sensível a esses anticorpos neutralizantes, e demonstrou-se que a transmissão de célula para célula foi bem-sucedida em evadir a sua neutralização por eles no caso de ambas as variantes. A transmissão direta de uma célula para outra, que nem sempre requer a fusão celular, é um mecanismo desenvolvido por vírus para evitar que sejam reconhe-

cidos pelo sistema imune. Mas, nessa guerra entre vírus e sistema imune, que existe há milênios, não foram só os vírus que evoluíram, mas também a resposta imune de seus hospedeiros. Entra aqui a imunidade celular, da qual fazem parte as células T, que são linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) que conseguem reconhecer e matar células infectadas. As células T, assim como as células responsáveis pela produção de anticorpos, os linfócitos B, também têm capacidade de memória, de forma que elas se recordam de uma infecção anterior e agem com rapidez quando um indivíduo é reexposto ao mesmo vírus.

Esses dois componentes, imunidade humoral (anticorpos) e imunidade celular (células T), constituem o sistema imune chamado de adaptativo. Eles, em conjunto com outras células que não têm capacidade de memória, são responsáveis pela resposta imunológica que, na maioria das pessoas, acaba por debelar a infecção por vários vírus, entre eles o SARS-CoV-2. Esses tipos de defesa são induzidos por infecções naturais e pelas vacinas. Em sua discussão, Jackson *et al* lembram que, no caso de pessoas vacinadas, a presença de uma boa resposta de anticorpos neutralizantes pode ter um efeito protetor importante quando elas se infectam, impedindo a entrada dos vírus nas células. Quando a quantidade de anticorpos neutralizantes é menor, seja porque já se passou muito tempo desde a vacinação, ou porque a resposta à vacina não foi boa, o que pode ser observado, por exemplo, em pessoas idosas ou imunodeprimidas, a proteção pode não ser suficiente para impedir que a doença se manifeste. Vacinas que induzem boa resposta celular podem ser importantes nesses casos. De acordo com os autores a transmissão de célula para célula do SARS-CoV-2 pode ter um papel importante na COVID-19, e estratégias para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos devem levar em conta esse modo de transmissão.

REFERÊNCIAS

- [1] Jackson L, Rodell H, Hwa SH, Cele S, Ganga Y, Tegally H, *et al*. SARS-CoV-2 cell-to-cell spread occurs rapidly and is insensitive to antibody neutralization. *bioRxiv preprint*. 2021 jun. 1. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.446516>.
- [2] Stamatakis Z. Coronavirus variants can evade antibodies by spreading via super-cells – new research. *The Conversation*. 2021 jun. 10. Disponível em: <https://theconversation.com/coronavirus-variants-can-evade-antibodies-by-spreading-via-super-cells-new-research-162197>.

128. VACINAS CONTRA COVID-19 FUNCIONAM EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV?

Enviado em 21/06/2021

Como no caso de qualquer nova vacina, também para as vacinas contra a COVID-19 existe a preocupação em saber se elas conferem em pessoas portadoras de imunodeficiência a mesma proteção já demonstrada em imunocompetentes. Tal informação não costuma ser disponível nos ensaios clínicos realizados antes do registro de novas vacinas, que usualmente limitam a sua população de estudo a pessoas que se espera tenham boa resposta imunológica a elas. Mas, uma vez reunidas as evidências de que essas novas vacinas são seguras e eficazes, fica faltando saber se elas terão o mesmo desempenho em imunodeprimidos, como é o caso de pessoas que vivem com HIV.

Por isso se recebe com grande interesse a publicação na revista *Lancet HIV*, por John Frater *et al*, de um ensaio clínico realizado em pessoas que vivem com HIV com a vacina ChAdOx1 nCoV-19, desenvolvida originalmente pela Universidade de Oxford, comercializada mundialmente pela AstraZeneca, e fabricada também no Brasil, por Bio-Manguinhos, por um contrato de transferência de tecnologia [1]. Trata-se de um subestudo dentro de um protocolo de estudo fase 2/3 realizado no Reino Unido. Esse estudo, chamado COV002, e o realizado no Brasil, o COV003, forneceram as evidências de eficácia, imunogenicidade e segurança que deram suporte à aprovação para o uso emergencial dessa vacina pela Agência de Medicamentos do Reino Unido (MHRA), pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), e pela Anvisa, entre outras agências reguladoras. Esse subestudo aberto, de um único braço, foi realizado em adultos de 18 a 55 anos de idade com infecção pelo HIV, em duas clínicas para tratamento dessa doença, em Londres. Todos os participantes tinham que estar sob tratamento antirretroviral (ART) com níveis plasmáticos de HIV não detectáveis (<50 cópias por ml) e com contagem de CD4 de mais de 350 células por μ l. A intervenção foram duas doses da vacina separadas por um intervalo de 4 a 6 semanas. Os desfechos primários foram segurança e reatogenicidade, mas também foram avaliadas, em uma amostra aleatória dos participantes, a resposta imune humoral, medida por determinação de anticorpos neutralizantes contra o vírus vivo e por anticorpos IgG contra o antígeno S (*spike*) do SARS-CoV-2, e resposta celular, avaliada por ensaio enzimático immunospot (ELISpot) para interferon gama (IFN- γ) e por proliferação de células T. Esses resultados foram comparados com o de um grupo de não infectados do mesmo estudo, da mesma faixa etária, acompanhados até o dia 56 a partir da primeira dose de vacina.

Participaram do estudo 54 homens, com mediana de idade de 42,5 anos, que apresentavam contagem (mediana) de CD4 de 694.0 células por μ l quando admitidos no estudo. Não foram observados eventos adversos graves, e as reações adversas locais e sistêmicas mais frequentes incluíram dor no local da injeção, cansaço, dor de cabeça, mal estar, calafrios, dores musculares e articulares, todos com frequências semelhantes às observadas nos 50 participantes HIV negativos. As respostas imunológicas humoral e celular também foram comparáveis entre os participantes HIV positivos e negativos quanto à sua magnitude e persistência. Portanto, nesse grupo de pessoas com HIV a vacina mostrou-se segura e imunogênica.

Em editorial publicado no mesmo número da revista, Matthew Spinelli faz um breve apanhado sobre o que se sabe até agora sobre a COVID-19 em pessoas que vivem com HIV, e comenta o estudo feito com a vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca [2]. Segundo Spinelli, sabe-se que essas pessoas têm uma resposta diminuída ou menos duradoura a algumas vacinas, o

que se atribui à razão CD4/CD8 mais baixa, exaustão de células T, ou persistência de inflamação relacionada à infecção pelo HIV não obstante uso efetivo de ART.

Sabe-se também que a resposta à infecção natural pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) induz à resposta mais baixa de anticorpos neutralizantes a pseudovírus e de IgG anti-*spike*. Menor imunogenicidade à imunização com vacina contra a COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro já foi documentada em pacientes com outras condições que levam a imunodepressão, como transplantes de órgãos sólidos.

Comentando os achados de Frater *et al*, Spinelli chama a atenção para que eles dão suporte a que a resposta imunológica humoral e celular à vacinação com duas doses da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca nas pessoas com HIV bem controladas com uso de ART, e com contagens de células CD4 de mais de 350 células por μL , não seja diferente da de pessoas não portadoras de HIV, o que é alvissareiro. Há apenas a ressalva de que a duração a longo prazo dessas respostas ainda não foi determinada. O grande problema, porém, é que não se pode extrapolar esses resultados para pessoas com HIV que não tenham sua carga viral suprimida e que tenham baixas contagens de CD4, já que nenhum participante estudado preenchia essas características. Portanto, a resposta quanto à imunogenicidade da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca para essas pessoas permanece não respondida por enquanto.

REFERÊNCIAS

[1] Madhi SA, Koen AL, Izu A, FCPaeds LF, Cutland CL, Baillie V. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *Lancet HIV*. 2021 jun. 18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00103-X).

[2] Spinelli MA. SARS-CoV-2 vaccination in people with HIV. *Lancet HIV*. 2021 jun. 18.;8(8). p. 455-456. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(21\)00128-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(21)00128-4/fulltext). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00128-4).

129. CONFINAMENTO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19 NA CHINA E MIOPIA EM CRIANÇAS DE 6 A 8 ANOS

Enviado em 21/06/2021

Em um ano e meio de pandemia de COVID-19 a classe médica aprendeu que essa doença tem múltiplas apresentações, de forma a merecer atenção, de uma forma ou de outra, de todas as especialidades médicas. No caso da oftalmologia, já foram descritas conjuntivite, retinite, episclerite (inflamação na camada de tecido que recobre a esclera), e neurite óptica associadas à COVID-19, mas com frequência e morbidade baixas. Porém pode ainda não ser o caso de a especialidade comemorar, pois estudo recentemente publicado chama a atenção para as possíveis consequências oftalmológicas de uma medida adotada em grande parte do mundo durante a pandemia, o confinamento (*lockdown*) [1].

Trata-se do estudo descrito como “transversal prospectivo” de Jiaxing Wang e colaboradores, que utilizou rastreamento ocular por fotorrefração sem cicloplegia, com utilização de *photoscreening* (procedimento que utiliza uma câmera para gravar imagens dos olhos de crianças sem dilatação pupilar) feito em 123 535 crianças (52,1% meninos) de 6 a 13 anos de escolas em Feicheng, na China. Os dados foram coletados durante 6 anos consecutivos, de 2015 a 2020, e analisados em julho de 2020. O objetivo do estudo foi investigar alterações de refração e estimar a prevalência de miopia em escolares durante o confinamento domiciliar provocado pela pandemia. O equivalente esférico (que estima o erro de refração para cada olho independentemente) foi anotado para cada criança, e a prevalência de miopia para cada faixa etária para cada ano foi calculada. Posteriormente foi feita a comparação entre o ano de 2020 (depois do confinamento domiciliar) e os cinco anos anteriores para cada faixa etária.

Foram analisados 194.904 resultados (389.808 olhos), sendo que a prevalência de miopia para 2020 foi mais elevada do que a mais alta observada entre 2015 e 2019 para crianças de seis, sete e oito anos de idade (21,5% vs 5,7%; 26,2% vs 16,2%; e 37,2% vs 27,7%, respectivamente). As diferenças de equivalente esférico e prevalência de miopia entre o ano de 2020 e os anos anteriores foi mínima nas crianças de nove a 13 anos. Wang *et al* sugerem que as diferenças observadas de prevalência de miopia de 1,4 a 3 vezes entre 2020 nas crianças de seis a oito anos de idade, após o confinamento, em comparação com os anos anteriores podem ser devidas à refração em crianças pequenas ser mais sensível a alterações ambientais do que crianças mais velhas, por ser essa faixa de idade um período importante para o desenvolvimento da miopia.

Em um artigo dedicado a comentar os achados do estudo de Wang *et al*, publicado na mesma revista, *JAMA Ophthalmology*, Caroline Klaver *et al* consideram o estudo um sucesso do ponto de vista científico, apontando apenas algumas pequenas limitações, como o fato de que na faixa etária estudada o padrão-ouro seria refração com uso de cicloplégico (ou seja, feita com dilatação da pupila). Esses autores chamam a atenção para a alta prevalência de miopia nas crianças observada no estudo. Sabe-se que na Ásia, aos 13 anos de idade mais de 80% das pessoas têm miopia, enquanto na Europa são 25%. Os achados do estudo de Wang *et al* sugerem que o confinamento provocado pela COVID-19 teria antecipado a ocorrência de miopia em um grande número de crianças. Para eles, o fato de não ter sido observado aumento da prevalência em crianças maiores pode ser porque ela já era muito alta nos anos anteriores. Também importante é o fato de que quanto maior o erro de refração (o que popularmente se chama de “grau alto” de miopia) maior a probabilidade de presença de complicações ligadas à perda de visão, como degeneração miópica da retina, glaucoma, e descolamento da retina. Segundo os

autores uma a cada três pessoas com alto grau de miopia desenvolve déficit importante de visão, a maioria ainda em idade produtiva, o que faz pensar que isso será um problema de saúde pública importante na China no futuro, e talvez não só naquele país.

Vários outros países adotaram medidas de confinamento de sua população no primeiro semestre de 2020. No Canadá, segundo Klaver *et al*, crianças de oito anos de idade passaram uma média de 5,4 horas por dia em frente a uma tela de TV, computador ou celular para atividades de lazer, e 83,5% ultrapassaram o limite de tempo recomendado de duas horas diárias. Segundo os pais houve diminuição do tempo dedicado a atividades externas e esporte. Klaver *et al* acreditam que as mudanças no estilo de vida induzidas pela pandemia de COVID-19 e a prevalência de miopia em crianças de seis a oito anos têm uma relação entre si, e que a causalidade é plausível de acordo com o entendimento atual da gênese da miopia.

Klaver *et al* concluem que as medidas de confinamento foram e ainda são importantes para impedir a propagação do SARS-CoV-2, mas que um confinamento mais inteligente talvez precise melhorar o planejamento das atividades nos domicílios, e preferencialmente não restringir atividades ao ar livre para crianças pequenas.

REFERÊNCIAS

[1] Jiaxing Wang, Ying Li, Musch DC, Nan Wei, Xiaoli Qi, Gang Ding, *et al*. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol*. 2021 jan. 14;139(3):293-300. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.6239.

[2] Klaver CCW. 2020 as the year of quarantine myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2021 jan. 14;139(3):300-301. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.6231.

130. O CONTROLE DA PANDEMIA DE COVID-19 NO URUGUAI: SUCESSO INICIAL, TROPEÇO NO CAMINHO, VACINAÇÃO EFETIVA

Enviado em 28/06/2021

O Uruguai foi o país sul-americano mais bem sucedido na resposta à pandemia de COVID-19 em 2020. No ano passado foram registrados apenas 19 100 casos de COVID-19 e 180 mortes por essa doença em um país de 3,5 milhões de habitantes. Em matéria publicada na revista científica britânica *Nature*, Luke Taylor atribui esse sucesso à criação de um Grupo Assessor Científico Honorário (GACH) constituído por 55 cientistas de diferentes disciplinas, e à adoção das recomendações feitas pelos mesmos, entre as quais o fechamento do comércio e de escolas, e a restrição da entrada de estrangeiros no país [1]. Uma característica importante da resposta uruguaia foi o reconhecimento precoce da importância da testagem e rastreamento de contatos, e do isolamento das pessoas infectadas, mas também da constatação de que o país não tinha como confiar em adquirir testes de outros países. Sendo assim, cientistas uruguaios desenvolveram seus próprios testes e os colocaram em uso na prática, tendo sido muito bem-sucedidos em interromper a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) a tal ponto que, por diversos dias em 2020, o Uruguai não teve nenhum caso novo notificado [2]. Hoje, aquele período é visto com saudades como um momento em que houve uma integração quase perfeita entre saúde, ciência, governo e sociedade, afirma um cientista uruguaio citado por Taylor.

O fato é que a partir de dezembro de 2020 o número de casos de COVID-19 no Uruguai começou a aumentar, mas dessa vez o governo não seguiu à risca as recomendações do GACH, como a de fechamento das fronteiras e dos restaurantes, sob alegação do impacto econômico negativo que essas medidas poderiam trazer para a economia do país. O aumento do número de testes positivos para o SARS-CoV-2 chegou a um ponto em que a capacidade de execução do programa de testagem, rastreamento e isolamento (denominado Tetris) de forma rápida o suficiente para conter o vírus foi ultrapassada. Uma proporção crescente de novos infectados foi perdida, e assim se perdeu também o controle de sua transmissão. O fato de o Uruguai se situar entre o Brasil e a Argentina, países onde a COVID-19 padece de controle efetivo e onde se tornou dominante a variante gama (também chamada P.1, e apelidada de “brasileira”), foi um fator agravante, pois trata-se de uma variante de transmissibilidade mais alta do que a então mais prevalente no Uruguai. Taylor cita a cidade uruguaia de Rivera, que faz fronteira com Santana do Livramento, no Rio Grande do Sul, cidades que são divididas entre si apenas por uma avenida e uma praça, o que faz com que o trânsito entre Uruguai e Brasil por lá se faça livremente. Em fevereiro de 2021, menos de 15% das variantes detectadas no Uruguai por vigilância genômica eram gama, enquanto em Rivera esta variante representava 80% dos isolados. Hoje, em junho de 2021, 90% das variantes identificadas naquele país são gama.

Por ocasião da publicação da matéria de Taylor, em 26 de junho, dados recentes revelavam mais de 341.000 infecções pelo SARS-CoV-2 no Uruguai em 2021, e mais de 5.100 mortes por COVID-19 nesse período de pouco menos de seis meses. Segundo o autor, por várias ocasiões nos meses de maio e junho o Uruguai registrou o mais alto número per capita de mortes por COVID-19 de todo o planeta.

Para os cientistas uruguaios entrevistados por Taylor a chegada da variante gama explica parte do problema. Para eles o sucesso obtido em 2020 pode ter dado um excesso de confiança às autoridades do país, que optaram por não seguir recomendações do GACH, que haviam sido

bem sucedidas em 2020 no que diz respeito ao controle da transmissão do novo coronavírus no Uruguai, e optar por uma política de mitigação ao invés de contenção do vírus, privilegiando a reabertura da economia. Os entrevistados também não isentam a própria população de uma parcela de responsabilidade, pois o mesmo excesso de confiança causado pelo controle da pandemia em 2020 provocou um relaxamento no cumprimento das orientações de distanciamento social. E a chegada das vacinas contra a COVID-19, no começo de março, pode ter, paradoxalmente, contribuído em parte para esse relaxamento.

Não obstante, a imunização, com as vacinas da Sinovac (a mesma que é fabricada no Brasil pelo Instituto Butantan por um acordo de transferência de tecnologia da companhia chinesa) e da Pfizer está correndo rapidamente no Uruguai. Por ocasião da publicação da matéria de Taylor, 43% dos uruguaios já haviam recebido sua imunização completa contra a COVID-19, 63% já haviam recebido pelo menos uma dose da vacina, e a imunização de adolescentes entre 12 e 17 anos estava programada para ter início em 9 de junho. De acordo com informe do Ministério de Saúde Pública uruguaio publicado em 8 de junho, a estimativa de efetividade das vacinas da Sinovac e da Pfizer contra casos sintomáticos de COVID-19 em profissionais de saúde foi de 66,0% e 78,24%, respectivamente, sendo que em idosos de 80 anos ou mais, que receberam a vacina da Pfizer, a efetividade foi estimada em 79,7% [3]. Quanto à proteção dos desfechos admissão em UTI e óbito, que são os mais importantes, as estimativas de efetividade foram de 92% ou mais tanto para adultos como para idosos, para ambas as vacinas.

O sucesso da vacinação faz com que as perspectivas sejam otimistas. O possível impacto da inevitável chegada ao Uruguai da variante delta (“indiana”) do SARS-CoV-2 não foi discutido.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

De acordo com informe mais recente do Ministério de Saúde Pública uruguaio, publicado em 3 de julho, a estimativa de efetividade das vacinas da Sinovac e da Pfizer contra casos sintomáticos de COVID-19 na população geral foi de 59,93% e 78,06%, respectivamente. Quanto à proteção dos desfechos admissão em UTI e óbito, as estimativas de efetividade foram de 90,87% e 94,65%, respectivamente, para a vacina da Sinovac, e de 97,80% e 96,16% para a da Pfizer. (Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Tercer estudio de efectividad de vacunación anti SARS-CoV-2 en Uruguay al 30 de junio de 2021. 3 de julho de 2021 [3].

REFERÊNCIAS

- [1] Taylor L. Why Uruguay lost control of COVID. *Nature*. 2021 jun. 25. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01714-4>.
- [2] Moreno P, Moratorio G, Iraola G, Fajardo A, Aldunate F, Pereira-Gómez M *et al*. An effective COVID-19 response in South America: the Uruguayan conundrum. *medRxiv preprint*. 2020 jul. 27. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20161802>.
- [3] Ministerio de Salud Pública. Tercer estudio de efectividad de vacunación anti SARS-CoV-2 en Uruguay al 30 de junio de 2021. *Ministerio de Salud Pública*. 2021 jun. 8. Disponível em: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/segundo-estudio-efectividad-vacunacion-anti-sars-cov-2-uruguay-8-junio-2021>.

131. ANTICORPOS CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS EXTRAÍDOS DE COLOSTRO BOVINO ADMINISTRADOS POR SPRAY NASAL NA PREVENÇÃO DA COVID-19

Enviado em 29/06/2021

O desenvolvimento de anticorpos de galinha da classe IgY contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2), extraídos das gemas e formulados em gotas nasais para a profilaxia da infecção por esse vírus foi discutido em uma matéria publicada na revista *Science*, em novembro de 2020 [1]. Segundo essa matéria, resumida aqui anteriormente (<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/346>), a ideia era de conferir, para quem usar o produto, proteção por um período de algumas horas, suficiente para uma viagem aérea ou participação em eventos com aglomeração de pessoas. O produto em questão estava entrando em estudo clínico de fase 1. Um grupo chinês mostrou, posteriormente, em estudo *in vitro* cujos resultados foram postados como *preprint*, que a IgY de galinhas inibe a entrada e reduz a replicação do SARS-CoV-2 em células [2].

Surge agora notícia de um produto de princípio e utilidade análogos, que utiliza anticorpos oriundos de colostro bovino, que foi desenvolvido e já está sendo comercializado na Estônia, país do leste europeu. O desenvolvimento desse produto é descrito em um *preprint* postado no início de junho de 2021 por Kadri Kangro e diversos colaboradores, todos estonianos [3]. Nesse estudo foram imunizadas vacas prenhas com a proteína do *receptor binding domain* (RBD) da proteína S (de *spike*, espícula) do SARS-CoV-2 e adjuvante, o que resultou em grande quantidade de imunoglobulinas no colostro dessas vacas, que foram colhidas, purificadas e formuladas como *spray*. Segundo os autores o colostro de mamíferos contém elevados níveis de imunoglobulinas, que conferem proteção ao recém-nascido contra uma série de patógenos exógenos. No caso dos ungulados, que são mamíferos com cascos, como as vacas, não há transferência de anticorpos pela placenta, como ocorre no ser humano, e o intestino do recém-nascido desses animais só é permeável a proteínas por até 24 horas após o nascimento. Explica-se, assim, a grande quantidade de imunoglobulinas presente no colostro desses animais. Os níveis séricos de imunoglobulinas maternas neles caem rapidamente antes do parto, sendo transportadas para o colostro, onde atingem concentrações de IgG de até 20 a 200 mg/ml.

Segundo Kangro *et al* já existia a demonstração de proteção contra infecção de dose subletal de vírus da influenza em camundongos que receberam anticorpos de colostro de vacas imunizadas com vacina contra esse vírus. Também já era conhecida a prevenção de infecção pelo novo coronavírus de camundongos que receberam anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 por via intranasal. Essas evidências sugeriam que uma preparação de anticorpos policlonais de colostro bovino poderia ser efetiva para prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2 em humanos. Os autores desenvolveram uma formulação de *spray* nasal contendo anticorpos de colostro de vacas imunizadas contra o RBD do SARS-CoV-2, e avaliaram a sua biodisponibilidade na cavidade nasal humana em 16 voluntários sãos [4]. O estudo demonstrou que a formulação persiste na mucosa nasal por pelo menos 4 horas em concentrações de anticorpos neutralizantes comparáveis com as de anticorpos anti-S encontradas em pacientes que receberam imunização completa contra a COVID-19 com vacinas de RNA mensageiro.

De acordo com informação do fabricante os anticorpos são efetivos contra as variantes alfa (B.1.1.7, inglesa), beta (B.1.351, sul-africana), e gama (P.1, brasileira), não havendo ainda informação quanto à sua efetividade contra a cepa delta (B.1.617.2, indiana). Apesar de a Estônia

pertencer à Comunidade Europeia e, portanto, fazer parte da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o produto que utiliza anticorpos contra o SARS-CoV-2 de colostro bovino só tem, até agora, autorização para ser comercializado naquele país. Como não foi até agora realizado ensaio clínico controlado para demonstrar sua eficácia na prevenção da infecção pelo novo coronavírus, é provável que sua autorização para registro em outros países seja, pelo menos por enquanto, dificultada.

REFERÊNCIAS

- [1] Cohen J. Can a nose-full of chicken antibodies ward off coronavirus infections? *Science*. 2020 nov. 10. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abf6581>. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/can-nose-full-chicken-antibodies-ward-coronavirus-infections>.
- [2] Jingchen Wei, Yunfei Lu, Ying Rui, Xuanyu Zhu, Songqing He, Shuwen Wu, *et al.* A chicken IgY can efficiently inhibit the entry and replication of SARS-CoV-2 by targeting the ACE2 binding domain in vitro. *bioRxiv preprint*. 2021 mar. 2. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.02.16.430255>.
- [3] Kangro K, Kurašin M, Gildemann K, Sankovski E, Žusinaite E, Lello LS *et al.* Bovine colostrum derived antibodies against SARS-CoV-2 show great potential to serve as a prophylactic agent. *medRxiv preprint*. 2021 jun. 9. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258069>.
- [4] Icosagen Cell Factory, Tartu University Hospital. Clinical Trial of Nasal Spray Containing Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Derived From Bovine Colostrum. 2021 jun. 7. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04916574>.

132. O QUANTO NOTÍCIAS FALSAS SOBRE COVID-19 MODIFICAM O COMPORTAMENTO DAS PESSOAS: O QUE NOS ENSINA UM ESTUDO IRLANDÊS

Enviado em 01/07/2021

Fake news (literalmente, notícia falsa) é um anglicismo que se incorporou, aparentemente de forma irremediável, no vocabulário brasileiro do dia a dia. Termo usado por todo mundo, para se dizer a verdade, embora os franceses, sempre zelosos em conservar a pureza de sua língua, tenham cunhado para substituí-lo o termo *infox*, que mescla os equivalentes na língua de Voltaire das palavras “intoxicação” e “informação”, e que talvez expresse melhor o significado de informação mentirosa ou deliberadamente tendenciosa [1].

As *fake news* – vou me render ao termo – têm encontrado muito espaço durante a pandemia de COVID-19, como fruto mas também na gênese da polarização que vivemos. Na gênese também? Na verdade, embora o senso comum seja de que notícias falsas tenham um grande impacto no que diz respeito ao comportamento das pessoas na área da saúde, há pouca evidência empírica confirmando tal suposição. É o que afirmam as psicólogas irlandesas Ciara Greene e Gillian Murphy, em estudo publicado em revista especializada em Psicologia Experimental no qual elas investigaram o efeito de uma exposição única a notícias falsas sobre COVID-19 sobre as intenções de comportamento relacionados a elas [2]. Esse estudo é trocado em miúdos para facilitar a compreensão de pessoas não especializadas na área em texto publicado na versão britânica do site *The Conversation* [3]. O texto abaixo leva em consideração ambas as fontes.

Segundo as autoras não há praticamente estudos que testem diretamente se o uso de máscaras, decisão de se vacinar ou praticar distanciamento social sejam ou tenham sido influenciados negativamente por *fake news* sobre COVID-19. Elas se propuseram, então, a fazer essa avaliação em estudo *online* conduzido na República da Irlanda, e que envolveu 3.746 participantes, sendo 2.487 do sexo feminino. Aos participantes foi informado que o estudo tinha o propósito de investigar reações a mensagens de saúde pública e notícias relativas à pandemia de COVID-19.

Cada participante recebeu para ler quatro notícias verdadeiras e duas falsas (de quatro opções existentes) sobre a pandemia. Estas foram elaboradas de forma semelhante às que circulavam na época. O foco das autoras foi em notícias que poderiam implicar em adesão a comportamentos não saudáveis, como aumentar o consumo de um produto, ou reduzir a adesão a comportamentos saudáveis, como vacinação. As quatro *fake news* foram as seguintes: a) tomar café teria um efeito protetor contra o novo coronavírus; b) comer pimenta poderia reduzir os sintomas da COVID-19; c) uma companhia farmacêutica estaria ocultando um efeito colateral de uma vacina então em desenvolvimento; d) um aplicativo para rastreamento de contatos que passaria a ser utilizado pelo serviço de saúde pública irlandês estaria sendo desenvolvido por uma empresa envolvida anteriormente no vazamento de informações confidenciais. Após a leitura, cada participante indicava como ele pensava que reagiria nos meses seguintes à cada informação recebida.

Os achados do estudo foram de que a exposição a algumas notícias falsas mudou o comportamento que os participantes esperavam ter, não muito, mas de forma mensurável. Por exemplo, observou-se que 5% menos de participantes expostos à notícia falsa manifestaram que baixariam o aplicativo de rastreamento em comparação com os não expostos a ela. Muito embora a magnitude observada das mudanças de comportamento indicadas não tenha sido grande, da

ordem de 5 a 12%, é bom lembrar que mesmo pequenos efeitos podem provocar grandes mudanças. Uma das mais conhecidas *fake news*, a de que a vacina MMR (contra sarampo, caxumba e rubéola) causaria autismo, levou a uma queda nas taxas de imunização na infância com essa vacina, com diminuição da famosa imunidade de rebanho e, em consequência, a um pico importante nos casos de sarampo.

As autoras reconhecem limitações de seu estudo, como a de que foram computadas intenções, não atos, sendo que há uma clara distância entre uma coisa e outra, mas argumentam que quando as pessoas indicam que não pretendem mudar seu comportamento é improvável que isso ocorra na prática, portanto quando indicam que sim tal informação não é a ser desprezada. Outra limitação apontada foi de que os participantes foram expostos às notícias falsas uma única vez, enquanto na vida real poderiam ser bombardeados com elas nas redes sociais, o que poderia aumentar sua percepção de que se tratasse de verdade. Um ponto que as pesquisadoras registram como algo também a ser devidamente estudado.

O estudo de Greene & Murphy também objetivou avaliar se funcionam os esclarecimentos como governos ou a própria mídia costumam fazer para desmentir *fake news* e orientar as pessoas para que leiam criticamente as informações recebidas pelas redes sociais e pensem duas vezes antes de compartilhá-las. Em seu estudo alguns participantes selecionados ao acaso tiveram que ler um texto genérico que dava esse tipo de informação antes de ser expostos aos textos tanto de notícias falsas como verdadeiras. Os achados foram decepcionantes: tal leitura prévia não teve impacto nenhum nas respostas dos participantes às notícias falsas.

Em resumo, talvez o impacto das *fake news* não seja tão alto quanto se possa pensar, mas, por outro lado, o efeito das contramedidas pode ser ainda menor. Algo a ser pensado.

REFERÊNCIAS

[1] Laurent S. “Infox”, “intox”, “canular” ou “mensonge”, pourquoi il ne faudrait pas parler de “fake news”. *Le Monde*. 2018 out. 4. Disponível em: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/10/04/infox-intox-canular-ou-mensonge-pourquoi-il-ne-faudrait-pas-parler-de-fake-news_5364674_4355770.html.

[2] Greene CM, Murphy G. Quantifying the effects of fake news on behavior: evidence from a study of COVID-19 misinformation. *Journal of Experimental Psychology: Applied*. 2021 jun. 10. DOI: <https://doi.org/10.1037/xap0000371>.

[3] Greene C. COVID-19: the first study to look at whether fake news actually changes people's behaviour. *The Conversation*. 2021 jun. 29. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-19-the-first-study-to-look-at-whether-fake-news-actually-changes-peoples-behaviour-144819>.

133. RUSSOS COMEÇARAM A VACINAR ANIMAIS DE COMPANHIA CONTRA A COVID-19: PRECISAMOS REALMENTE DESSAS VACINAS?

Enviado em 05/07/2021

Desde o início da pandemia de COVID-19 houve preocupação dos cientistas em determinar o papel de animais domésticos, animais de criação e animais selvagens na transmissão dessa doença para os seres humanos. Dentre os animais de companhia demonstrou-se que o gato é o mais suscetível a se infectar pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), mas tanto cães como gatos têm em geral infecção assintomática ou doença leve, e são infectados por seus donos, e não vice-versa.

Em dezembro de 2020, logo após as primeiras vacinas contra a COVID-19 terem recebido autorização para uso emergencial em vários países, a Rússia anunciou que estava perto de completar ensaios clínicos com uma vacina contra a COVID-19 para uso em visons e em animais de companhia como o gato. É bom lembrar que a Rússia foi o primeiro país a autorizar uma vacina contra a COVID-19 para uso humano, a Sputnik V, da Gamaleya, ainda em agosto de 2020, e depois disso já aprovou outras duas vacinas, a EpiVacCorona, do Instituto Vector, e a CoviVac, do Centro Chumakov.

Em função desse anúncio, e tendo em vista que uma companhia farmacêutica veterinária norte-americana chamada Zoetis também já havia anunciado que cães e gatos haviam apresentado boa resposta imunológica à vacina que ela estava desenvolvendo, a revista *Science* publicou uma matéria que discutiu a necessidade do desenvolvimento de tais vacinas para uso em animais de companhia [1].

Na matéria da *Science* os entrevistados consideraram não haver urgência no desenvolvimento de tal vacina do ponto de vista de saúde pública, e que mesmo os animais não teriam grande benefício aparente. Esta era a posição, pelo menos na época, do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, que é o órgão que autoriza a comercialização desses produtos para uso veterinário naquele país. Nada impedia que empresas desenvolvessem vacinas para animais de estimação, mas não havia perspectiva de que elas fossem aprovadas para eles por aquele órgão. A vacina norte-americana estava sendo desenvolvida primordialmente para ser usada em visons, animal de criação de grande interesse econômico pela sua pele.

A vacina russa foi a primeira vacina contra COVID-19 para uso veterinário registrada no mundo, o que foi anunciado no final de março de 2021. Denominada Carnivac-CoV, trata-se de uma vacina inativada por sorbato, foi desenvolvida pelo Serviço Federal de Vigilância Veterinária e Fitossanitária, da Rússia, e pode ser usada em cães, gatos, visons, raposas (incluindo raposas do Ártico) e outros animais, conforme divulgou o jornal norte-americano *Washington Post*, citando como fonte uma agência de notícias russa [2]. Espera-se que essa vacina confira proteção por pelo menos seis meses. Nessa matéria são também mencionadas a Zoetis e outra empresa norte-americana, denominada Medgene Labs, como fabricantes de vacinas candidatas para uso veterinário, tanto em visons como em gatos.

A Carnivac-CoV já começou a ser usada em clínicas veterinárias na Rússia, e vem sendo procurada principalmente por criadores de animais de companhia, tutores desses animais que viajam frequentemente, e tutores de animais que circulam livremente, de acordo com a *BBC*, tendo como fonte uma outra agência de notícias russa [3]. Segundo essa matéria, vários países já teriam revelado interesse nessa vacina, entre eles a nossa vizinha Argentina.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Editorial publicado na revista *Vaccines* em junho de 2021 acrescenta as informações de que essa vacina foi testada inicialmente em furões, que seriam menos vulneráveis ao SARS-CoV-2, antes de passar a ser usada em animais suscetíveis [4]. Segundo o mesmo editorial, essa vacina teria despertado grande interesse entre os criadores de vison, e estaria sendo usada para vacinar esses animais na Grécia, Polônia e Áustria, além da Rússia.

REFERÊNCIAS

- [1] Grimm D. Do we need a COVID-19 vaccine for pets? *Science*. 2020 dez. 18. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/do-we-need-covid-19-vaccine-pets>.
- [2] Dixon R, Berger M. Russia unveils world's first coronavirus vaccine for dogs, cats and other animals. *The Washington Post*. 2021 mar. 31. Disponível: <https://www.washingtonpost.com/world/2021/03/31/coronavirus-vaccine-animals-russia/>.
- [3] BBC. Covid: Russia starts vaccinating animals. *BBC*. 2021 maio 26. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/world-europe-57259961>.
- [4] Chavda VP, Feehan J, Apostolopoulos V. A veterinary vaccine for SARS-CoV-2: the first COVID-19 vaccine for animals. *Vaccines*. 2021 jun. 10; 9:631. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060631>.

134. VARIANTES DO NOVO CORONAVÍRUS ESTÃO SE DESENVOLVENDO EM ANIMAIS?

Enviado em 09/07/2021

Já aprendemos bastante sobre infecção de animais domésticos e selvagens pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Sabemos que vários animais podem adquirir esse vírus a partir do homem, que a imensa maioria deles não adocece quando infectada, que quando isso acontece a doença não é grave, e que há pouquíssimos casos documentados de infecção humana a partir de apenas um tipo de animal, o vison. Entre os animais de companhia, gatos parecem ser mais suscetíveis à infecção do que cães. Em um inquérito sorológico em animais de companhia recém-postado como *preprint* observou-se, em soros colhidos para exame hematológico de rotina em um laboratório veterinário no Reino Unido, uma prevalência de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 de 1,4% nos cães e 2,2% nos gatos testados [1]. Já nos Países Baixos, 17,4% de cães ou gatos, cujos tutores haviam tido infecção laboratorialmente documentada pelo SARS-CoV-2 entre 2 e 200 dias antes, tinham anticorpos contra esse vírus, segundo matéria de divulgação de resultados de estudo apresentado em um congresso europeu de microbiologia e doenças infecciosas (https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-06/esoc-ssi062921.php). Nesse estudo também se verificou que 4,2% desses animais tiveram PCR positivo para o novo coronavírus em *swab* anal ou de orofaringe.

Muito embora as evidências até agora conhecidas apontem, então, para que animais de companhia e de criação tenham um papel bastante limitado em termos de transmissão da COVID-19, existem ainda muitas falhas no nosso conhecimento sobre esse tema. Em artigo recém-publicado, Sarah Caddy, uma veterinária e imunologista da Universidade de Cambridge, no Reino Unido, discute um ponto sobre o qual é preciso se pesquisar muito [2]. Pergunta ela: será que o SARS-CoV-2 está circulando entre animais sem que isso seja evidente? Se assim for, pela própria biologia do vírus, ele estará a sofrer mutações. Poderão advir dessas mutações novas variantes com potencial para afetar os seres humanos?

Em seu artigo, Caddy nos informa que estudos de exposição de animais domésticos e selvagens ao SARS-Cov-2 já revelaram algumas espécies suscetíveis a ele, como os gatos, furões, um roedor silvestre norte-americano (*Peromyscus maniculatus*; animais deste gênero são conhecidos em inglês como *deer mice*), e uma espécie de veado também da América do Norte (*Odocoileus virginianus*, lá conhecida como *white-tailed deer*). Também animais de zoológicos, particularmente grandes felinos e símios, já se infectaram naturalmente por fontes humanas. E há os visons, que até agora são os animais que mais preocupação têm causado, pela disseminação do SARS-CoV-2 observada entre eles em fazendas de criação desses animais, pela transmissão documentada do vírus para o homem a partir deles, e pela detecção de variantes a eles associadas, relatada em novembro de 2020, na Dinamarca.

Tendo em vista o relato de casos de infecção prolongada pelo SARS-CoV-2 em pessoas em tratamento com imunossupressores, que favoreceria o surgimento de novas variantes, a autora acredita que em animais de companhia esse tipo de situação não se reproduz e, no caso de animais silvestres, os que estiverem nessa condição por causas naturais não sobrevivem o suficiente para permitir a evolução de variantes que venham ter importância prática. Não obstante, ela faz a ressalva de que experimentalmente já existe evidência de que algum grau de evolução do vírus pode ser observado mesmo em um curto espaço de tempo.

Para Caddy, a vigilância do SARS-CoV-2 em populações animais deve continuar a ser realizada, em particular no caso de animais de companhia e de produção que, pela sua proximidade com

o homem, podem ser expostos a uma grande quantidade de vírus de uma pessoa infectada. Também é importante a vigilância de animais silvestres sabidamente suscetíveis ao novo coronavírus. Face à detecção de transmissão na natureza do SARS-CoV-2 de um animal para outro, a autora defende que medidas de controle estritas sejam implementadas. O mesmo deve ser feito no caso de detecção de infecções crônicas em animais.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

O *preprint* de Smith [1] foi publicado *online* em 5 de agosto de 2021 [3].

REFERÊNCIAS

- [1] Smith SL, Anderson ER, Cansado-Utrilla C, Prince T, Farrell S, Brant B, *et al.* SARS-CoV-2 neutralising antibodies in dogs and cats in the United Kingdom. *bioRxiv preprint*. 2021 jun. 23. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.23.449594>.
- [2] Caddy SL. COVID variants: could dangerous new ones evolve in pets and farm animals? *The Conversation*. 2021 jul. 6. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-variants-could-dangerous-new-ones-evolve-in-pets-and-farm-animals-163592>.
- [3] Smith SL, Anderson ER, Cansado-Utrilla C, Prince T, Farrell S, Brant B, *et al.* SARS-CoV-2 neutralising antibodies in dogs and cats in the United Kingdom. *Curr Res Virol Sci*. 2021;2:100011. DOI: 10.1016/j.crviro.2021.100011.

135. O QUE TEM A VER A COCA-COLA COM OS TESTES RÁPIDOS PARA DIAGNÓSTICO DE ANTÍGENO NA COVID-19?

Enviado em 14/07/2021

O Reino Unido, depois de um titubeio no início da pandemia de COVID-19, recuperou-se e é um dos países que têm tido uma das melhores respostas a ela. Entre as várias frentes de enfrentamento adotada para entender e controlar a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) naquele Estado, composto por Inglaterra, País de Gales, Escócia e Irlanda do Norte, está a adoção, em larga escala, de testes rápidos para detecção de antígeno desse vírus em pessoas assintomáticas. Esses testes podem ser empregados em larga escala, já que são de fácil execução, os resultados ficam prontos em até 30 minutos, e têm demonstrado boa acurácia.

Os testes rápidos de detecção de antígeno são chamados de testes (de imunocromatografia) de fluxo lateral. Antes de aprender como funcionam, e de saber o que a Coca-Cola tem a ver com a história, vale a pena dar uma olhada em pelo menos um de três vídeos produzidos pelo *National Health Service* (NHS), o SUS do Reino Unido, que explicam como eles são executados pela própria pessoa a ser testada: “How to do a lateral flow device test” (<https://www.youtube.com/watch?v=zo04nV3HBEO>), “Self testing using a lateral flow device” (<https://www.youtube.com/watch?v=fQMa7LH-38E>), e “How to do a COVID-19 self test (rapid antigen test)” (<https://www.youtube.com/watch?v=S9XR8RZxKNo>). São todos em inglês, com legendas na mesma língua, e o primeiro deles, produzido pelo NHS escocês, é narrado com um agradável sotaque daquele país. Duram entre 3 e 7 minutos, aproximadamente, e valem também pelas imagens, para quem tiver dificuldade com o idioma.

Testes rápidos para detecção de antígeno de SARS-Cov-2 já existem no Brasil desde o início da pandemia, quando os primeiros, de origem chinesa, foram aprovados pela Anvisa. Estão em via de passar a ser utilizados em escala muito maior pelo Ministério da Saúde, embora, que se saiba, não da forma como se faz no Reino Unido, em que as pessoas podem realizar os testes sem nenhuma supervisão de um profissional de saúde. Mark Lorch, professor de Comunicação em Ciência e Química da Universidade de Hull, explica como eles funcionam [1]. Quem assistir os vídeos antes vai ter mais facilidade para entender.

O dispositivo, que é de plástico duro, tem o formato retangular, lembra o aspecto e é um pouco maior do que um *pen drive*, tem duas janelinhas, uma delas com a letra S (de *sample*, amostra, em inglês) escrita ao lado, e outra com duas linhas paralelas, denominadas T (de teste) e C (de controle). Lorch explica que quando se abre esse dispositivo encontra-se uma tirinha de um material semelhante ao papel, chamado de nitrocelulose, e uma pequena almofada vermelha, situada entre a janelinha S e a linha T. Nela estão contidos anticorpos contra o SARS-CoV-2 conjugados a nanopartículas de ouro coloidal, que curiosamente têm coloração vermelha, e que nos permite saber que os anticorpos estão lá. Como se vê claramente nos vídeos, antes de se fazer o teste é necessário misturar a amostra colhida da nasofaringe com uma solução tampão, de forma que a amostra permaneça num pH ideal antes dessa mistura ser colocada na tirinha, na janela S. Preste bem atenção neste ponto do pH.

Se a amostra contém o SARS-CoV-2, antígenos do vírus vão se ligar aos anticorpos que estão fixados na nitrocelulose na linha T, o que faz que o teste dê positivo. A linha C serve para indicar que o teste funcionou, pois lá são depositadas as partículas de ouro coloidal que não se ligaram ao antígeno viral.

Vamos então à Coca-Cola. Começa em dezembro de 2020, quando um membro do Conselho Nacional da Áustria mergulhou um dispositivo de teste rápido para antígeno em um copo do refrigerante, e a leitura do resultado foi positiva. O parlamentar austríaco pretendia demonstrar com isso que a testagem em massa para COVID-19 era inútil [2]. Foi rapidamente desmentido pelo fabricante do teste, que explicou que uma etapa fundamental na execução do mesmo, o uso da solução tampão, havia sido suprimida, levando ao resultado falso positivo provocado pela acidez do refrigerante.

Mais recentemente, estudantes britânicos, sabendo dessa história ou tendo descoberto por conta própria, passaram a usar, não só Coca-Cola, mas outros refrigerantes ou suco de frutas para falsificar os testes e poder faltar às aulas. No Reino Unido esses testes são feitos pelos próprios usuários, em suas casas. Em seu artigo, Lorch explica detalhadamente como a falsificação é possível, que pode ser resumida pelo fato dessas bebidas serem ácidas, e de positivarem o teste se a etapa do uso da solução tampão for suprimida quando executado. Em meio ácido os anticorpos na linha T sofrem alterações estruturais, e aderem às partículas de ouro coloidal que passam, dando ao teste o resultado (falso) positivo.

O autor foi além. Seria possível provar que um teste era falso positivo por ter sido mergulhado em um copo de refrigerante? Lorch provou que sim. Bastou lavar o dispositivo com a solução tampão. Fazendo isso, os anticorpos imobilizados na linha T voltaram a funcionar normalmente, liberaram as partículas de ouro coloidal, e o resultado (leitura) do teste passou a ser (verdadeiro) negativo. Essa negatização não teria acontecido no caso de um teste verdadeiro positivo.

É bom guardar essa informação. Com a introdução desses testes no Brasil em larga escala, não será surpresa ouvirmos falar a esse respeito no noticiário nacional.

REFERÊNCIAS

[1] Lorch M. COVID-19: kids are using soft drinks to fake positive tests – I've worked out the science and how to spot it. *The Conversation*. 2021 jul. 2. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-19-kids-are-using-soft-drinks-to-fake-positive-tests-ive-worked-out-the-science-and-how-to-spot-it-163739>.

[2] Reuters. Fact check: Coca-Cola does not cause a positive COVID-19 test. *Reuters*. 2020 dez. 22. Disponível em: <https://www.reuters.com/article/uk-factcheck-coca-cola-positive-covid-te-idUSKBN28W20Q>.

136. O PORQUÊ DO ATRASO NA PROMOÇÃO DO USO DE MÁSCARAS NOS PAÍSES OCIDENTAIS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Enviado em 16/07/2021

Em 11 de março de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 era uma pandemia. Um mês mais tarde, em 9 de abril, quando o mundo ocidental ainda estava boquiaberto com o impacto causado pela pandemia no sistema de saúde da Itália em contraste com a bem-sucedida agressiva abordagem adotada na China, Trisha Greenhalgh, professor da Universidade de Oxford, e quatro outros acadêmicos de universidades britânicas e europeias publicaram, na conceituada revista médica *BMJ*, um artigo defendendo o uso de máscaras pelo público em geral [1]. Na época, a OMS defendia que o uso de máscaras devia ser limitado a profissionais de saúde, que claramente delas não poderiam prescindir. Greenhalgh *et al* se apoiavam no princípio da precaução, pelo qual as pessoas deviam usar máscaras faciais, mesmo que caseiras, com base na premissa que tinham muito pouco a perder e potencialmente algo a ganhar se adotassem essa medida. Esse artigo foi aqui resumido (<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/135>), dias depois de sua publicação.

Quinze meses depois de sua enfática defesa do uso de máscaras, mesmo na ausência de evidências inequívocas de sua efetividade, Greenhalgh revisita o tema, fazendo uma análise dos porquês do atraso, a seu ver desnecessário, dessa recomendação observada no mundo ocidental [2].

De acordo com Greenhalgh, os países nos quais o uso de máscaras por sua população foi tornado obrigatório dentro do primeiro mês após a ocorrência de seu primeiro caso de COVID-19 sofreram um impacto muito menor da doença do que os que demoraram 100 dias ou mais para adotar tal medida. Entre o primeiro grupo estão, na sua imensa maioria, países asiáticos, enquanto no segundo, países ocidentais. Essa afirmação é bem documentada em estudo publicado por Leffler *et al* [3]. Para Greenhalgh o uso de máscaras foi, por muito tempo, considerado uma característica cultural dos asiáticos, e seu impacto na morbimortalidade pela COVID-19 – ainda hoje, por alguns –, minimizado.

Na visão ocidental, quando não há evidência de que uma intervenção funciona é preferível que ela não seja adotada. Para o autor isso se aplica no caso de novos medicamentos e vacinas quando, pelo menos teoricamente, podem ocorrer eventos adversos graves decorrentes da intervenção, mas não no caso das máscaras, no qual não há plausibilidade de dano importante – vide abaixo – e pode-se estar perdendo um benefício.

Na mesma linha, a obsessão por evidências documentadas por ensaios clínicos controlados randomizados que existe hoje em dia pode ser vista como um problema no caso das máscaras. Uma limitação dessa abordagem é o fato de que é possível, através de um ensaio clínico, avaliar se o uso de máscara protege o indivíduo que a está usando de adquirir o novo coronavírus, mas não dá, na prática, para se demonstrar se ele protege outros indivíduos de se infectar por quem está usando a máscara. Greenhalgh acrescenta que uma redução na transmissão do vírus no relativamente curto espaço de tempo de um ensaio clínico subestimaria o impacto do uso da máscara a longo prazo, que cumulativamente pode ser importante.

A ênfase nos ensaios clínicos também tende a subestimar ou mesmo desprezar as evidências ditas mecanicistas, produzidas em laboratório, por exemplo pela mensuração de nuvens de gotículas observadas após espirros, ou pela avaliação da filtragem de diferentes tecidos usados

na fabricação de máscaras. Embora esses estudos não provem cabalmente que o uso de máscaras protege contra a transmissão do SARS-CoV-2, eles produzem evidências importantes para o entendimento de seu funcionamento e eventuais falhas.

Durante muito tempo se considerou que a transmissão do SARS-CoV-2 se dava unicamente por gotículas. A aceitação de que a transmissão também se dá por aerossóis foi importante, pois implica que as máscaras a serem usadas devam estar muito bem ajustadas, e que seja considerado, em determinadas situações, o uso de máscaras PFF2/N95 mesmo por não profissionais de saúde.

No ocidente foram levantados vários riscos teóricos que estariam associados ao uso de máscaras. Foi apontado, por exemplo, que o fato de as pessoas tocarem as máscaras, nas quais poderia haver a presença do vírus oriundo de gotículas eliminadas por portadores, facilitaria que elas se contaminassem, por exemplo, ao tocar ou coçar os olhos. Sabe-se, porém, que pessoas em uso de máscaras tocam menos suas próprias faces do que quando estão sem elas. Também não há evidências de que pessoas em uso de máscaras adotariam um comportamento de maior risco de aquisição do vírus por se sentirem (falsamente) seguras.

Não prestar atenção ao fato de que os países cuja população estava usando máscaras tinham um menor impacto da pandemia; a espera por evidências inequívocas, produzidas por ensaios clínicos controlados, de que as máscaras funcionam; um certo desprezo por evidências mecanicistas de que elas devem funcionar se corretamente usadas; a demora na aceitação de que o SARS-CoV-2 se transmite por aerossóis; e o receio de riscos teóricos associados ao uso das mesmas, são todos fatores apontados por Greenhalgh como contributivos para o atraso na promoção do uso de máscaras nos países ocidentais durante esta pandemia. Que teve, sem dúvida, um custo. Ao atraso vem se somar a pressa em abandonar o uso de máscaras face ao sucesso das vacinas em diminuir a transmissão e a ocorrência de casos graves de COVID-19. Para Greenhalgh, o tão desejado “retorno à normalidade”, particularmente caso se opte por fazê-lo de forma rápida, como muitos parecem querer, deveria manter, necessariamente, o uso mandatório de máscaras pela população.

REFERÊNCIAS

- [1] Greenhalgh T, Schmid MB, Cypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *BMJ*. 2020 abr. 9;369:m1435. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1435>.
- [2] Greenhalgh T. COVID: seven reasons mask wearing in the west was unnecessarily delayed. *The Conversation*. 2021 jul. 13. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-seven-reasons-mask-wearing-in-the-west-was-unnecessarily-delayed-164308>.
- [3] Leffler CT, Ing E, Lykins JD, Hogan MC, McKeown CA, Grzybowski A. Association of country-wide coronavirus mortality with demographics, testing, lockdowns, and public wearing of masks. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103(6). p. 2400–2411. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1015>.

137. O QUE SABEMOS ATÉ AGORA SOBRE A VARIANTE LAMBDA DO NOVO CORONAVÍRUS, ORIGINÁRIA DO PERU

Enviado em 20/07/2021

Além da variante de preocupação Delta (anteriormente conhecida como B.1.617.2, pelo sistema Pango de linhagens de SARS-CoV-2, ou variante indiana), que já é dominante na Índia, vários países europeus e Estados Unidos, e já chegou ao Brasil e outros países latino-americanos, começa-se a ouvir falar da variante Lambda (C.37, pelo sistema Pango, ou peruana, por ter sido documentada inicialmente naquele país).

De acordo com editorial publicado na revista britânica *Lancet* no último dia 10 de julho, 25% dos casos recentes de COVID-19 de todo o mundo têm sido observados na América Latina e Caribe, e entre os dez países com maior taxa de mortalidade pela COVID-19, oito pertencem a essa região, onde o número de mortes se aproxima a 1,3 milhão [1]. Segundo o editorial a variante Lambda é hoje responsável por 80% dos casos de COVID-19 no Peru, e pode ser uma ameaça à dominância da variante Gama (P.1, ou brasileira) observada no Brasil e em outros países sul-americanos, e mesmo à chegada na região da variante Delta.

Segundo Tara Hurst, da Universidade de Birmingham, do Reino Unido, em artigo publicado em 12 de julho, o Peru tem hoje a maior taxa de mortalidade pela COVID-19 do mundo (596 por 100.000), cifra que é quase duas vezes a da segunda colocada, a Hungria (307 por 100.000) [2]. Mais de 0,5% da população peruana faleceu por essa doença. Hurst afirma que, em abril, 97% de todas as amostras de SARS-CoV-2 sequenciadas no Peru pertenciam à variante Lambda, porcentagem ainda mais alta do que os 80% citados pelo editorial do *Lancet*. No Chile, 31% dos casos sequenciados nos dois últimos meses são dessa variante, segundo matéria publicada em 14 de julho na revista *National Geographic* [3]. A variante Lambda passou a ser considerada pela Organização Mundial da Saúde em 14 de junho deste ano como variante de interesse. Variantes de interesse são aquelas que apresentam mutações que sabidamente ou presumivelmente afetam transmissibilidade, virulência, capacidade de evasão de imunidade por infecção prévia pelo SARS-CoV-2 ou por vacina contra COVID-19, ou podem não ser detectadas por testes diagnósticos. No caso da variante Lambda, sua classificação como variante de interesse se deve à sua alta taxa de circulação em países sul-americanos, e à presença de mutações críticas na proteína S (de *spike*, espícula).

Segundo a matéria do *National Geographic*, a variante Lambda demorou a ser detectada no Peru porque naquele país era utilizado um método mais barato de avaliação do SARS-CoV-2, baseado em modificações no gene ORF1ab, que não permite distingui-la das variantes Beta (B.1.135, ou sul-africana) e Gama. A variante Lambda tem 14 mutações, sete das quais na proteína S. Estas mutações podem facilitar essa variante se ligar às células e dificultar a sua neutralização por anticorpos. Uma das mutações de interesse dessa variante é a L452Q, que embora não houvesse sido detectada anteriormente, pode, em teoria, aumentar a capacidade do SARS-CoV-2 de invadir as células.

Há ainda poucos estudos sobre a variante Lambda, muito recentes e apenas divulgados por postagem como *preprints*, portanto ainda não submetidos à revisão por pares. Esses estudos, que avaliam anticorpos produzidos por pessoas imunizadas com vacinas contra a COVID-19 já aprovadas para uso emergencial, indicam que a neutralização da variante Lambda pelo plasma de pessoas previamente imunizadas com as vacinas da Pfizer ou da Moderna tem uma queda de duas a três vezes em relação ao comparador, e de três vezes no caso de pessoas imunizadas com a vacina da Sinovac (CoronaVac), que é produzida no Brasil pelo Instituto Butantan [4].

Segundo um dos autores do *preprint* deste último estudo, entrevistado na matéria do *National Geographic*, no momento a ausência de evidências não permite que se possa afirmar se a variante Lambda é mais transmissível, se pode causar doenças em pessoas imunizadas ou que já tiveram COVID-19, se pode causar casos mais graves da doença, ou mesmo se pode matar. Essa falta de informação se dá, em grande parte, pela deficiência da vigilância genômica em países da América Latina e Caribe. Espera-se que a Rede Regional de Vigilância Genômica da COVID-19, que tem o apoio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), prospere no fortalecimento da capacidade de sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 na região.

Não obstante as limitações atuais do conhecimento sobre a variante Lambda, não há, por enquanto, evidência de que ela tenha superado a variante Delta em nenhum país, mas talvez porque só agora ambas as variantes começam a ser detectadas nas mesmas partes do mundo. Por enquanto, a variante Lambda é “apenas” uma variante de interesse.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, atualizados em 19 de outubro de 2021, a variante Lambda permanece como uma das duas variantes hoje consideradas como variantes de interesse [3].

REFERÊNCIAS

[1] The Lancet. COVID-19 in Latin America – emergency and opportunity. *Lancet*. 2021 jul. 10; 398(10295):93. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01551-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01551-8).

[2] Hurst T. COVID: Lambda variant is now in 29 countries, but what evidence do we have that it's more dangerous? *The Conversation*. 2021 jul. 12. Disponível em: <https://theconversation.com/covid-lambda-variant-is-now-in-29-countries-but-what-evidence-do-we-have-that-its-more-dangerous-163936>.

[3] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. *World Health Organization*. 2021 nov. 30. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

[4] Acevedo ML, Alonso-Palomares L, Bustamante A, Gaggero A, Paredes F, Cortês CR, *et al*. Infectivity and immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of interest Lambda. *MedRxiv*. 2021 jul. 1. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259673v1>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259673>

138. O NÚMERO DE CASOS E MORTES POR GRIPE E BRONQUIOLITE DIMINUIU MUITO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: ISSO VAI TER UM PREÇO?

Enviado em 22/07/2021

Em resposta à pandemia de COVID-19 foram adotadas, em vários países, em diferentes momentos, medidas como o confinamento (*lockdown*) e/ou, de forma mais ou menos organizada e generalizada, isolamento social, uso de máscaras pela população, e incentivo à lavagem das mãos e do uso de álcool em gel. Essas intervenções ditas não farmacêuticas tiveram impacto não só na transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2), como na de outras doenças de transmissão respiratória, como é o caso da gripe (influenza) e da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), que é uma causa importante de bronquiolite em crianças pequenas. A curto prazo isso foi certamente bom, mas continuará sendo, a médio e longo prazo?

Ivan Sanz-Muñoz, do Centro Nacional de Influenza, ligado ao Hospital Clínico Universitario de Valladolid, na Espanha, e colaboradores de outras instituições da mesma cidade consideram que essas intervenções, do ponto de vista da epidemiologia de outros vírus respiratórios podem ter sido uma faca de dois gumes, pois a diminuição do número de casos observada enquanto elas estão sendo praticadas em larga escala poderia ser seguida de um grande aumento quando elas forem suspensas [1].

Os autores explicam que a criação de barreiras físicas entre pessoas portadoras desses vírus e pessoas suscetíveis diminui a sua transmissão e o surgimento de novos casos. Isso se observou nitidamente durante a pandemia de COVID-19 com os vírus da influenza e com o VSR, que causam doenças sazonais em ambos os hemisférios, mas não se passou com outros vírus de transmissão respiratória, como os rinovírus e adenovírus.

Segundo Sanz-Muñoz *et al*, sabe-se que a imunidade protetora contra certos vírus respiratórios tem uma duração limitada, seja ela adquirida após infecção natural ou induzida por vacinas. No caso da gripe, que é bem estudado, a proteção sorológica pode cair de 6 a 11% ao mês depois de ser atingido o pico de anticorpos, de forma que um ano após terem sido vacinadas as pessoas podem apresentar títulos de anticorpos semelhantes aos que tinham antes da vacinação, o que ocorre com mais frequência nos idosos do que nas crianças.

Essa queda da proteção ao longo do tempo associada à não exposição prolongada a vírus respiratórios pela adoção de intervenções não farmacêuticas poderá acarretar um aumento de suscetíveis suficiente para que ocorram epidemias maiores de gripe ou número aumentado de outras doenças virais respiratórias como a bronquiolite?

Sanz-Muñoz *et al* argumentam que, além da resposta imune contra diferentes vírus respiratórios não ter a mesma duração, e a proteção conferida pela infecção natural variar segundo o agente, deve-se considerar que a queda de anticorpos ao longo do tempo leva em conta apenas um lado da moeda da resposta imunológica, o da imunidade humoral. A imunidade celular pode ter um papel igual ou até mais importante, mas por ser de avaliação mais complexa e mais cara, existem menos dados a esse respeito. Olhando-se por um outro ângulo, a pouca circulação de vírus como os da influenza pode acarretar uma diminuição na variação antigênica apresentada por eles pelas mutações ocorridas durante sua replicação, que são frequentes quando a sua transmissão é alta. Isso poderia torná-los menos transmissíveis para pessoas vacinadas ou já infectadas no passado por eles.

É bem conhecido o fato de que, em países de clima temperado, em invernos em que não faz muito frio a transmissão dos vírus da gripe diminui, e por isso se acumula um grupo de pessoas suscetíveis, o que explica que no ano seguinte frequentemente se observe mais casos, e de maior gravidade. Segundo os autores, relatos de casos de doença pelo VSR fora de estação associados à interrupção de medidas de intervenção não farmacêutica observados na Nova Zelândia, Austrália e França poderiam ser explicados por isso.

Não temos certeza se mais casos e mortes por gripe ou bronquiolite ocorrerão quando e onde forem suspensas as intervenções não farmacêuticas, o que deverá ocorrer à medida que a pandemia de COVID-19 for controlada pela imunização. Mas sabemos que isso pode acontecer. Por esse motivo é importante, particularmente no caso da gripe, que é uma doença prevenível por vacinação, que haja um bom planejamento para imunização contra essa doença, e que se trabalhe de forma que a cobertura vacinal dos grupos de risco seja a melhor possível. Sanz-Muñoz *et al* alertam para a importância de se vacinar as crianças, que têm importante papel na transmissão da gripe. No Brasil, onde fabricamos a vacina trivalente contra a influenza, que é fornecida gratuitamente pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), não será a falta da vacina que impedirá que essa medida seja adotada. Infelizmente, o mesmo acesso a esse insumo não existe na grande maioria dos países de baixa e média renda.

REFERÊNCIA

[1] Sanz-Muñoz I, Tamames-Gómez S, Castrodeza-Sanz J, Eiros-Bouza JM, Lejarazu-Leonardo RO. Social distancing, lockdown and the wide use of mask; a magic solution or a double-edged sword for respiratory viruses epidemiology? *Vaccines*. 2021 jun. 3; 9(6):595. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060595>.

139. É SEGURA A VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 DURANTE A GESTAÇÃO?

Enviado em 29/07/2021

O ano de 2020, que viu a progressão da pandemia de COVID-19 na maior parte dos países, terminou com a esperança de que havia uma luz no fim do túnel, após a aprovação para uso emergencial das primeiras vacinas contra essa doença e o início da vacinação em alguns países. A aprovação de novas vacinas, e o sucesso observado em termos da diminuição do número de novos casos, hospitalizações e mortes por COVID-19 que vem sendo observado nos países onde já se conseguiu uma boa cobertura vacinal têm vencido a resistência de parte das pessoas que anteriormente manifestavam relutância em ser imunizadas.

Falta ainda, contudo, informação sobre a efetividade e segurança das vacinas contra COVID-19 em determinados grupos de pessoas, entre eles o das gestantes. Alejandro Orrico, investigador clínico em vacinas da Fisabio, instituição espanhola ligada à pesquisa clínica na comunidade valenciana, faz um bom apanhado sobre a segurança dessas vacinas quando administradas em grávidas [1].

Orrico inicia seu artigo chamando atenção para a oportunidade da publicação do mesmo, quando a vacinação contra a COVID-19 na Espanha atinge a faixa etária de 31 a 41 anos, na qual ocorre a maior parte das gestações naquele país. Desde o incidente das malformações congênitas associadas ao uso de talidomida no final da década de 50 e início da década de 60 do século passado, passou a haver uma consciência sobre o risco do uso de medicamentos durante a gravidez, que se estende às vacinas, muito embora até agora não tenha havido esse tipo de problema com nenhuma delas.

A preocupação sobre o risco teórico de malformações congênitas tem, na prática, impedido a inclusão de gestantes em ensaios clínicos de novos medicamentos e novas vacinas, de modo que quando eles são aprovados para comercialização não há evidências que subsidiem sua eficácia e segurança nessas mulheres.

Quanto às vacinas, que são administradas para pessoas que não estão doentes, entende-se facilmente a preocupação com possíveis riscos associados a elas. No caso das gestantes, riscos não só para elas, mas também para os fetos. Não se deve esquecer, porém, que se a grávida não for imunizada e adquirir a infecção/doença que seria prevenida pela vacina, tanto ela como o feto poderão sofrer consequências. Segundo Orrico, sabe-se que as grávidas têm uma mortalidade e um risco mais alto de complicações por doenças virais, e que há, por exemplo, uma associação de diversas malformações à infecção pelo vírus da influenza durante o primeiro trimestre da gestação, e de maior incidência de abortamentos e partos prematuros quando essa infecção se dá no segundo e terceiro trimestres. É pela ponderação dos potenciais riscos e benefícios da vacinação durante a gravidez que especialistas orientam os programas de imunização sobre o uso de vacinas nesse grupo de mulheres, e podem fazer tal recomendação mesmo que não haja indicação aprovada em bula.

No caso da infecção pelo SARS-CoV-2 sabe-se há um maior risco de acometimento fetal no primeiro trimestre pela imaturidade placentária e por um aumento de receptores ECA2 na placenta nessa fase da gestação. Orrico cita também um estudo que envolveu mais de 450.000 mulheres em idade fértil, das quais mais de 23.000 grávidas, e que revelou um risco de formas graves de COVID-19 (necessidade de terapia intensiva e de ventilação mecânica) três vezes mais alto

entre estas. Esses são os riscos de gestantes não estarem vacinadas contra a COVID-19, valendo lembrar que a imunização pode ser feita antes da gravidez.

Quanto à segurança das vacinas durante a gestação, há os estudos de toxicidade reprodutiva em animais de laboratório, que não sugeriram problemas com nenhuma das vacinas contra COVID-19 atualmente em uso. Há também o acompanhamento de mulheres vacinadas – voluntária ou inadvertidamente – durante a gestação, particularmente com vacinas de plataforma de RNA mensageiro, que não revelam, até agora, aumento de taxa de abortamentos, partos prematuros, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, e natimortalidade. Soma-se a isso o fato de milhões de gestantes já terem sido vacinadas contra a COVID-19 por todo o mundo, e a despeito de uma vigilância de eventos adversos pós-vacinação muito bem organizada, no caso de alguns países, não haver registro de tais eventos ocorrerem com frequência ou gravidade maior nas gestantes do que no resto da população. Tampouco têm sido observados nas grávidas eventos adversos graves diferentes dos já conhecidos associados a essas vacinas.

É importante mencionar que a experiência com vacinas contra a COVID-19 é muito maior em gestantes vacinadas a partir do segundo trimestre da gestação. Nos países onde o aborto é legal, muitas gestantes vacinadas quando não sabiam estar grávidas optam por abortar. Pelo risco teórico da vacinação no primeiro trimestre, a Sociedade Espanhola de Ginecologia e Obstetrícia recomenda a vacinação de gestantes contra a COVID-19 a partir da vigésima semana de gestação.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Em estudo realizado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, foram obtidos dados de 105 446 gestações únicas, 12 160 das quais evoluíram para abortamento espontâneo. Entre as mulheres com abortamento espontâneo a exposição a uma vacina contra a COVID-19 nos 28 dias anteriores não se mostrou aumentado em comparação com mulheres com gestação em andamento (*odds ratio* ajustado de 1.02, intervalo de confiança de 95% de 0,96 a 1,08) [2].

REFERÊNCIAS

[1] Orrico A. ¿Qué sabemos (y qué no) sobre la seguridad de las vacunas COVID-19 en embarazadas? *The Conversation*. 2021 jul. 27. Disponível em: <https://theconversation.com/que-sabemos-y-que-no-sobre-la-seguridad-de-las-vacunas-covid-19-en-embarzadas-165104>.

[2] Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, *et al*. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA*. 2021 set. 8;326(16):1629-1631. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>.

140. ANTICORPOS MONOCLONAIS PODEM INDUZIR O SURGIMENTO DE VARIANTES DO SARS-COV-2 EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS

Enviado em 02/08/2021

No início da pandemia de COVID-19 havia esperança de que o uso de plasma de convalescentes poderia ser útil para o tratamento dessa doença, diminuindo suas taxas de complicações e de mortalidade. Ensaios clínicos controlados não confirmaram essa expectativa para o plasma de convalescentes, mas preparações de anticorpos monoclonais, que seguem o mesmo princípio de neutralização dos vírus por anticorpos têm sido mais bem sucedidas. Algumas já receberam autorização para uso emergencial pelas agências reguladoras norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA) e europeia, *European Medicines Agency* (EMA), para determinadas situações clínicas. Este é o caso do bamlanivimabe (em monoterapia ou em associação como o etesivumabe) e da combinação casirivimabe e imdevimabe. Os anticorpos monoclonais têm como vantagens, em relação ao plasma de convalescentes, a sua alta especificidade de ligação ao antígeno e sua homogeneidade, além de não transmitir agentes infecciosos.

Contudo, não há até agora muita experiência com o uso dos anticorpos monoclonais em pacientes que foram excluídos ou sub-representados nos ensaios clínicos com esses produtos, como é o caso dos imunodeprimidos. Também não se sabe se o seu uso em imunodeprimidos pode facilitar a seleção de variantes não suscetíveis a eles. Um grupo de investigadores alemães de Düsseldorf identificou pacientes que apresentaram aumento da quantidade de vírus durante tratamento da COVID-19 com o bamlanivimabe em monoterapia e caracterizaram os isolados do SARS-CoV-2 por sequenciamento genômico completo antes e após a administração desse anticorpo monoclonal. Os resultados foram publicados na revista *Lancet Regional Health – Europe* [1].

Observou-se que, de seis pacientes portadores imunodepressão humoral e/ou celular grave com COVID-19 tratados com bamlanivimabe, cinco não conseguiram negativar o vírus a despeito de uma redução da carga viral observada inicialmente. Neles, a carga viral voltou a aumentar após o início do tratamento com o anticorpo monoclonal, e foi observada a seleção da mutação de escape E484K, que também está presente nas variantes de preocupação (*variants of concern*) Beta e Gama, conhecidas anteriormente como sul-africana e brasileira, e que na ocasião eram muito pouco frequentes na Alemanha. Em um deles foi também observada a mutação E484Q, presente na variante Kappa (B.1.617.1, observada originalmente na Índia), que é hoje considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma variante de interesse. Um dos pacientes morreu, enquanto os demais receberam alta hospitalar após uso de remdesivir (em dois casos), da combinação casirivimabe e imdevimabe (em um caso), ou procedimentos sobre sua doença de base que melhoraram sua resposta imunológica.

Ficou demonstrado, por essas observações, que o uso desse anticorpo monoclonal em pacientes imunodeprimidos com COVID-19 não só não obteve o clareamento rápido do vírus como favoreceu a seleção de mutantes. Esse achado não só é importante do ponto de vista da indicação do tratamento da COVID-19 em pacientes imunodeprimidos com esse anticorpo monoclonal isoladamente, como do ponto de vista de saúde pública, por contribuir para o aparecimento de novas variantes. Os autores questionam o uso do bamlanivimabe como monoterapia e sugerem que, muito embora ele ainda seja autorizado, deve ser evitado para o tratamento da COVID-19 em pacientes com imunodepressão grave.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Dois casos semelhantes de pacientes com imunodepressão que receberam bamlanivimabe como monoterapia e rapidamente desenvolveram variantes do SARS-CoV-2 com mutações na posição 484 foram observados na França [2]. Isso não ocorreu em 69 outros pacientes imunodeprimidos admitidos no mesmo hospital e que não receberam esse anticorpo monoclonal. Segundo os autores, a FDA revogou a autorização para uso do bamlanivimabe como monoterapia na COVID-19.

REFERÊNCIAS

[1] Jensen B, Luebke N, Feldt T, Keitel V, Brandenburger T, Kindgen-Milles D, *et al.* Emergence of the E484K mutation in SARS-COV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany. *Lancet Reg Health Eur. (Online)*. 2021 jul. 14; 8:100164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100164>.

[2] Destras G, Assaad S, Bal A, Bouscambert-Duchamp M, Avrillon V, Simon B, *et al.* Bamlanivimab as monotherapy in two immunocompromised patients with COVID-19. *Lancet Microbe*. 2021 jul. 28;2(9):e424. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00189-0.

141. NOS ESTADOS UNIDOS AS PESSOAS TINHAM SIDO LIBERADAS DO USO DE MÁSCARAS, MAS A ORIENTAÇÃO MUDOU

Enviado em 02/08/2021

Pessoas vacinadas contra a COVID-19 devem ou não usar máscaras? Nos Estados Unidos, a orientação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em maio deste ano, em seguida à queda do número de casos e mortes por COVID-19 associada à vacinação naquele país, passou a ser de que não havia mais necessidade do uso de máscaras. Lá, isso foi recebido por muitos com alvoroço, e apontado com um grande passo para a retomada econômica e o retorno à “normalidade”, embora outros tenham apontado que teria sido uma medida prematura e até perigosa. Passados menos de três meses, em 27 de julho de 2021, o CDC retrocedeu e passou a recomendar que todas as pessoas em determinadas áreas de transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) devem usar máscaras em locais públicos fechados, independentemente de terem ou não sido vacinadas. Por que essa mudança de orientação em tão pouco tempo, e que temos nós no Brasil a ver com o que os americanos fazem ou deixam de fazer? Peter Chin-Hong, infectologista da Universidade da Califórnia, em São Francisco, procura explicar as razões científicas por trás das orientações do CDC [1].

Chin-Hong argumenta que hoje não mais se duvida que o uso de máscaras diminui a disseminação do novo coronavírus. Segundo ele, infecções por esse vírus podem ocorrer também, embora não muito frequentemente, em pessoas que receberam vacinação completa. O risco de a transmissão ocorrer para pessoas já vacinadas é mais alto quando se trata das chamadas variantes de preocupação do SARS-CoV-2, embora mesmo com elas a probabilidade de que ocorra uma forma grave ou um caso fatal de COVID-19 seja pequena. Quando uma pessoa se infecta, vacinada ou não, ela elimina o vírus por vários dias e pode, por isso, infectar pessoas que entram em contato com ela. A indicação do uso da máscara em locais fechados tem como objetivo interromper a transmissão do vírus.

Mas quais são as áreas onde a orientação do uso de máscaras deve ser seguida? Para o CDC a orientação vale para locais com mais de 50 novas infecções por 100.000 pessoas residentes por semana, ou onde mais de 8% dos testes na semana anterior foram positivos. Estão obviamente incluídas as áreas de transmissão consideradas “substancial” e “alta”, respectivamente entre 50 e 99 infecções e de 100 ou mais novas infecções por 100.000 pessoas por semana. Todas elas somadas representavam, em 27 de julho, 63% dos condados norte-americanos – condados são divisões administrativas daquele país.

De acordo com Chin-Hong a principal recomendação para o uso de máscaras é a proteção de quem ainda não se vacinou, inclusive crianças menores de 12 anos de idade, que ainda não podem ser vacinadas nos Estados Unidos. São as pessoas não vacinadas, particularmente as adultas, que têm maior risco de adquirir – e depois espalhar – o vírus, e de desenvolver formas graves e complicações da COVID-19. O CDC também está estendendo a recomendação de uso de máscaras para todos os que conviverem na mesma casa com pessoas não vacinadas, recomendação que não está condicionada à taxa de transmissão local.

A entrada da variante Delta nos Estados Unidos e sua rápida propagação naquele país pesou na decisão do CDC. Apesar de que a efetividade da vacina da Pfizer, uma das vacinas contra COVID-19 utilizada nos Estados Unidos, parece ser apenas um pouco menor contra a variante

Delta em comparação com a variante Alfa, que até recentemente era a mais prevalente – estudos preliminares indicam uma queda de 93% para 88% em quem recebeu as duas doses da vacina indicadas como imunização primária –, o risco de infecção e de doença nos não vacinados e nos vacinados com apenas uma dose da vacina é bem mais alto. O aumento recentemente observado nos Estados Unidos de casos de COVID-19 de uma maneira geral, e de infecções pelo SARS-CoV-2 em pessoas vacinadas dão, na opinião do autor, respaldo para uma orientação mais conservadora quanto ao uso de máscaras. Isso mesmo com os Estados Unidos apresentando, pela sua alta cobertura vacinal e baixas hospitalização e mortes por COVID-19, situação vantajosa em comparação com a maior parte do resto do mundo.

Chin-Hong aparentemente não considera que o CDC se equivocou em maio, quando pareceu aposentar as máscaras. Para ele, houve uma mudança, representada pela entrada da variante Delta no país, que fez com que a orientação tivesse que ser revista. O artigo insinua que, com uma maior cobertura vacinal, mais cedo ou mais tarde a orientação de uso de máscaras cairá de novo.

No caso brasileiro, pode-se dizer que, ao suspender a orientação do uso de máscaras em maio o CDC, involuntariamente, é claro, acabou dando argumento a quem propunha o mesmo para o Brasil, ainda que a cobertura vacinal por aqui fosse bem mais baixa, e que não estivessem sendo, lá e cá, utilizadas as mesmas vacinas. A adoção de posição mais conservadora quanto ao uso delas, ainda mais após um período de tempo tão curto, vem, por outro lado, reforçar que precisamos ser prudentes quanto a suspender a recomendação do uso de máscaras, em particular em locais fechados, mas também em locais abertos onde haja aglomeração de pessoas. Pode-se argumentar que a suspensão do uso de máscaras traz uma mensagem de que a vida estaria retornando à normalidade, mas isso é ilusório e pode custar caro.

REFERÊNCIA

[1] Chin-Hong P. Here's why the CDC recommends wearing masks indoors even if you've been fully vaccinated against COVID-19. *The Conversation*. 2021 jul. 28. Disponível em: <https://theconversation.com/heres-why-the-cdc-recommends-wearing-masks-indoors-even-if-youve-been-fully-vaccinated-against-covid-19-165212>.

142. O USO DE MÁSCARAS CONTINUARÁ FREQUENTE DEPOIS DE TERMINADA A PANDEMIA?

Enviado em 12/08/2021

O uso de máscaras pela população já era muito comum em países asiáticos antes da pandemia de COVID-19, ao contrário dos países ocidentais, onde ele praticamente não era observado. Durante a pandemia o uso de máscaras no Oriente foi adotado com naturalidade, enquanto no Ocidente tornou-se muito frequente na grande maioria dos países, particularmente nas cidades maiores, seja voluntariamente ou por ter se tornado obrigatório em determinados locais e períodos. Sua adoção não foi, contudo, unânime e, em alguns países mais do que em outros, bastante politizada.

Com o desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 e sua utilização progressiva em todo o mundo espera-se que, a despeito do surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, a pandemia acabe sendo controlada. Em vários países onde já existe uma boa porcentagem de sua população adulta vacinada, e onde o número de casos e mortes por COVID-19 diminuiu por esse motivo, já se tem flexibilizado bastante a recomendação para o uso de máscaras, e o objetivo final parece ser o de que, a partir de um certo momento, ela deixe de existir.

Uma dúvida que surge é se, depois da pandemia, uma parte significativa das pessoas no Ocidente passará a utilizar máscaras para evitar adquirir ou transmitir doenças respiratórias, particularmente nos meses mais frios do ano. É isso que tentam responder, no contexto do Reino Unido, Nathan Abrams e outros docentes de várias áreas do conhecimento da Universidade Bangor, no País de Gales [1]. Esses investigadores estão interessados nos fatores que determinam o uso de máscaras em diferentes partes do mundo, e no uso e efeitos de mensagens de mídia no Reino Unido que refletem o que acontece, por exemplo, no leste da Ásia.

Para eles o Reino Unido se coloca entre o uso de máscaras que eles chamam de “comunitário”, observado entre os asiáticos, e a politização desse uso, como visto nos Estados Unidos. Já as máscaras são utilizadas no leste da Ásia, por uma série de motivos de natureza médica, cultural e ambiental (proteção contra a poluição), desde a primeira metade do século passado, não importa se sua efetividade como proteção possa ser superestimada por lá. O seu uso ganhou ainda mais popularidade depois da epidemia de SARS na China, Singapura e Taiwan, em 2002. Em vários países da região seu uso é incentivado pelo próprio governo. Os autores citam o exemplo do Japão, onde existe uma consciência de que cada indivíduo deve ter um estilo de vida saudável e que, além de ser responsável pela própria saúde, também deve se comportar de maneira a preservar a saúde dos outros. Dentro desse espírito de baixo individualismo considera-se natural que as máscaras sejam usadas não apenas para proteção individual, mas também coletiva. E o uso de máscaras se incorpora no dia a dia das pessoas, e elas passam a ser vistas como uma peça de indumentária, e como tal sofrem inclusive influência da moda – quanto ao estilo, e não como “modismo”.

Abrams *et al* consideram que há diferenças muito grandes entre o Reino Unido e os países do leste da Ásia, o que os faz pensar que é improvável que os britânicos passem a espelhar o comportamento dos asiáticos quanto ao uso de máscaras. Os europeus não tiveram a mesma vivência quanto às epidemias de SARS, MERS e de influenza, e nem recebem propaganda de seu governo promovendo sua responsabilidade pessoal e social, com o uso de máscaras inserido nesse contexto. No Reino Unido predomina o individualismo, e preza-se muito mais o direito à escolha de cada indivíduo, sem levar muito em consideração o impacto da escolha nos outros.

Passados os momentos críticos na pandemia, quando o grande número de casos e de mortes obrigou os governos à tomada de medidas restritivas à circulação das pessoas e ao uso das máscaras, e com base no sucesso da vacinação, entre as primeiras medidas está a liberação do uso obrigatório ou mesmo da simples recomendação do uso da máscara. Há nisso a ideia de que não usar máscara tem a ver com liberdade, e que o seu uso, assim como o isolamento social, tem a ver com uma prisão.

Pela observação dos autores, não parece ter se desenvolvido durante a pandemia uma atitude pró-máscara no Reino Unido, e um terço da população teria indicado, em uma pesquisa, que não tem intenção de continuar a usar máscaras se não houver obrigação para tal. Para eles, isso só poderia mudar se o uso de máscaras fosse continuamente retratado na mídia como normal e positivo, inclusive na ficção. Não parece que vá ser esse o caso.

REFERÊNCIA

[1] Abrams N, Roberts H, Willcock S, Tenbrink T. Will mask wearing still be common in Britain after the pandemic is over? *The Conversation*. 2021 ago. 6. Disponível em: <https://theconversation.com/will-mask-wearing-still-be-common-in-britain-after-the-pandemic-is-over-165210>.

143. REABERTURA DAS ESCOLAS NOS ESTADOS UNIDOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: O IMPORTANTE E O NEM TANTO ASSIM

Enviado em 17/08/2021

Coincidindo com a volta às aulas presenciais no Brasil, está previsto o início de um novo ano escolar no Estados Unidos e em muitos outros países no hemisfério norte. A situação nos diferentes países não é a mesma, e um dos fatores determinantes é o acesso à vacinação contra a COVID-19. Os Estados Unidos, que tiveram uma resposta bastante criticável à pandemia em 2020, conseguiram uma diminuição acentuada da incidência, taxas de hospitalização e mortes pela COVID-19 depois de terem aprovado o uso emergencial de vacinas contra essa doença e sua aplicação em massa em sua população. O alvoroço inicial pelos bons resultados da vacinação tem arrefecido com o surgimento da variante Delta, que hoje é a predominante naquele país, e que é reconhecidamente mais transmissível do que as variantes anteriormente mais prevalentes. É nesse contexto que o epidemiologista Brandon Guthrie, da Universidade de Washington, discute quais medidas devem ser tomadas pelas escolas para prevenir a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) [1].

Guthrie vai direto ao ponto: funcionam bem para prevenir surtos de COVID-19 em escolas a vacinação e o uso de máscaras. Quanto à vacinação, é importante notar que, nos Estados Unidos, a primeira vacina contra a COVID-19 aprovada foi a da Pfizer, cujos estudos clínicos respaldavam seu uso a partir dos 16 anos. Estudo posterior mostrou que essa vacina também foi eficaz e segura em adolescentes de 12 a 15 anos [2]. Lá, portanto, é lícito estimular, ou mesmo tornar obrigatório – ponto bastante controverso, que não será discutido aqui – o uso da vacina a partir dos 12 anos. O autor ressalva que variantes do SARS-CoV-2, como a Delta, podem infectar pessoas vacinadas que, porém, na sua maioria, continuam protegidas contra formas graves da COVID-19. Dependendo dos resultados de ensaios clínicos em andamento, as vacinas da Pfizer e da Moderna poderão ser autorizadas naquele país ainda em 2021, para crianças menores [3].

Guthrie considera também muito importante o uso de máscaras, que comprovadamente reduz o risco de uma pessoa infectada transmitir o vírus para outras, e confere alguma proteção para o usuário de adquirir a infecção. Segundo o autor, no ano escolar de 2020-2021 o uso de máscaras teria reduzido a transmissão da COVID-19 nas escolas nos Estados Unidos. E, uma observação interessante, para ele o uso de máscaras é uma intervenção que altera muito pouco o funcionamento da escola, ao contrário de medidas como redução do número de alunos ou diminuição do período de aulas para facilitar o rodízio de alunos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem uma página *web* com perguntas e respostas sobre o uso de máscaras por crianças que é bastante informativa [4]. Nela, a questão de que tipo de máscara usar, não abordada no artigo de Guthrie, é respondida com clareza. Para a OMS, para a maioria dos alunos, professores e outros profissionais, o básico seria o uso de máscaras de tecido, “caseiras”, ficando as máscaras ditas “médicas” (cirúrgicas e, presumivelmente, quando disponíveis, PFF2) restritas para alunos portadores de imunodeficiência e adultos idosos e portadores de comorbidades. Vale notar que essa orientação da OMS é de um ano atrás, quando ainda havia muita preocupação em não se promover o uso de máscaras cirúrgicas pela população geral pelo receio de que elas faltassem para os profissionais de saúde. Também a OMS está sempre atenta às orientações que dá, para não criar demandas que não possam ser atendidas em países mais desfavorecidos. Hoje, no Brasil, parece ser razoável que o uso de máscaras

cirúrgicas seja de eleição para alunos, professores e outros profissionais que trabalham nas escolas. Seria importante se discutir a reutilização de máscaras cirúrgicas que, quando usadas em ambiente hospitalar devem ser descartadas, mas que estudos franceses indicam que podem ser lavadas e reutilizadas por até 10 vezes para uso não médico [5], como já foi discutido anteriormente na coluna “[Franceses defendem que máscaras cirúrgicas lavadas ainda protegem contra o novo coronavírus](#)”.

Segundo Guthrie, outras medidas têm efetividade limitada, mas seu custo pode não compensar pela baixa magnitude do benefício, o que é o caso das barreiras de plexiglas (polimetacrilato de metila, material plástico transparente) nas carteiras. O monitoramento de temperatura e triagem de sintomas têm baixa sensibilidade e especificidade. O autor vê defeito mesmo na prática do distanciamento físico entre os alunos que, no seu ponto de vista, confere pouca proteção adicional se os alunos utilizarem máscaras corretamente, e que é disruptivo. Também a testagem frequente lhe parece uma medida cara que, segundo ele, com base em estudos práticos e em modelos matemáticos, confere pouco benefício adicional à vacinação e uso de máscaras. Ele deixa claro, porém, que o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, continua recomendando o distanciamento de 3 pés (cerca de 1 metro) entre os alunos, e considera a testagem de assintomáticos como medida que pode ser adotada.

O autor dedica parte de seu artigo à discussão do que fazer na hora da merenda – para os norte-americanos, almoço, já que as crianças permanecem o dia inteiro na escola –, quando os alunos em geral se aglomeram, e não utilizam as máscaras enquanto estão comendo. Segundo ele a experiência prática tem mostrado que pode continuar a existir o almoço oferecido em refeitórios, e que as recomendações gerais a serem seguidas incluem o uso de máscaras quando os alunos não estiverem comendo, o desencorajamento de gritos, cantos e conversas em voz alta, e manter esses locais muito bem ventilados. No caso dos refeitórios, manter o distanciamento entre os alunos passa a ser de vital importância.

Por fim, Guthrie se interroga sobre o possível impacto que a variante delta causará para a transmissão da COVID-19 nas escolas. Uma dúvida que os brasileiros compartilham com os norte-americanos.

REFERÊNCIAS

- [1] Guthrie B. Schools can reopen safely – an epidemiologist describes what works and what’s not worth the effort. *The Conversation*. 2021 ago. 16. Disponível em: <https://theconversation.com/schools-can-reopen-safely-an-epidemiologist-describes-what-works-and-whats-not-worth-the-effort-165594>.
- [2] Food and Drug Administration. 5 things you need to know about the COVID-19 vaccine for adolescents 12 through 17. *Food and Drug Administration*. 2021 ago. 13. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/5-things-you-need-know-about-covid-19-vaccine-adolescents-12-through-17>.
- [3] Gutman R. Why is it taking so long to get vaccines for kids? *The Atlantic*. 2021 ago. 11. Disponível em: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2021/08/covid-vaccination-timeline-children/619729/>.
- [4] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): children and masks. *World Health Organization*. 2020 ago. 21. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-children-and-masks-related-to-covid-19>.

[5] Charvet A, Thomas D, Monnier NB. Laver nos masques chirurgicaux, c'est possible. *The Conversation*. 2020 nov. 17. Disponível em: <https://theconversation.com/laver-nos-masques-chirurgicaux-cest-possible-150227>.

144. OMS VAI AVALIAR OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA FORMAS GRAVES DE COVID-19

Enviado em 18/08/2021

Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou que conduziria um ensaio clínico randomizado, controlado, para avaliar medicamentos para o tratamento da COVID-19, que pouco antes havia sido reconhecida como uma pandemia. Em outubro de 2020, depois da inclusão de mais de 11000 pacientes hospitalizados com COVID-19 em 30 países, esse estudo, conhecido como Solidarity, chegou à conclusão de que nenhum dos quatro medicamentos estudados, com presumível ação antiviral contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) mostrou ser benéfico em comparação a tratamento usual em termos de mortalidade por todas as causas, necessidade de ventilação mecânica, e tempo de hospitalização [1]. Os medicamentos foram o remdesivir, o interferon beta-1a, a hidroxicloroquina, e a combinação lopinavir-ritonavir, todos eles desenvolvidos inicialmente para tratamento de outras doenças. Esse estudo pode ser categorizado como um ensaio clínico randomizado grande e simples (*large, simple randomized trial*), que tem seu foco em desfechos definitivos de fácil mensuração, como óbitos, que podem ser medidos de forma rápida e acurada [2]. Saber, em cerca de sete meses, que os quatro medicamentos estudados em várias partes do mundo e em hospitais com recursos diferentes não levaram à diminuição significativa da morte em pacientes internados por COVID-19 foi informação de grande interesse prático.

Depois de um hiato de muitos meses, a inclusão do primeiro paciente em um novo ensaio clínico, já “apelidado” de SolidarityPlus, estava prevista para o início de agosto de 2021 na Finlândia. Nesse novo estudo é possível que participem centros de pesquisa de mais de 40 países, onde o protocolo do estudo está sendo avaliado dos pontos de vista ético e regulatório. Nele serão avaliados três medicamentos que têm como alvo o sistema imune, e não o vírus, no tratamento de pacientes com formas graves de COVID-19 [3, 4]. São eles o imatinibe, medicamento oral usado para tratamento da leucemia mieloide crônica e outros tipos de câncer, mas que também tem efeito protetor do epitélio alveolar, onde se dá a troca de oxigênio por gás carbônico dos pulmões para o sangue; o infliximabe, que é um anticorpo que bloqueia o fator de necrose tumoral alfa e é usado no tratamento de doenças autoimunes como a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal; e o artesunato, um antimalárico que estará sendo avaliado por seu efeito anti-inflamatório e de redução do dano pulmonar de origem imunológica observado nos casos graves de COVID-19. Apesar de também ser antimalárico, o artesunato não tem nada a ver com a cloroquina ou hidroxicloroquina, que são fármacos completamente diferentes.

Se o SolidarityPlus mostrar que imatinibe, infliximabe ou artesunato reduz a mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19, esse medicamento se juntará aos dois únicos outros que até agora demonstraram ter tal efeito: a dexametasona, que é um corticosteroide muito antigo, e o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da interleucina-6.

A demora do início do SolidarityPlus com relação à conclusão do Solidarity se explica, em parte, pelas negociações com os fabricantes para garantir preços acessíveis se os medicamentos se mostrarem efetivos, além do tempo requerido para as aprovações ética e regulatória já mencionadas, o que pode levar bastante tempo.

REFERÊNCIAS

- [1] WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021 fev. 11; 384:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
- [2] Harrington DP, Baden LR, Hogan JW. A large, simple trial leading to complex questions. *N Engl J Med*. 2021 fev. 11; 384: 576-577. DOI: 10.1056/NEJMe2034294.
- [3] Ledford H. International COVID-19 trial to restart with focus on immune responses. *Nature*. 2021 maio 7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01090-z>.
- [4] Kupferschmidt K. A giant trial of COVID-19 treatments is restarting. Here are the drugs it's betting on. *Science*. 2021 ago. 5. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2021/08/giant-trial-covid-19-treatments-restarting-here-are-drugs-it-s-betting>.

145. QUE FAZER PARA UMA ORQUESTRA FUNCIONAR DE FORMA SEGURA EM TEMPOS DE COVID-19?

Enviado em 19/08/2021

Um episódio marcante no início da pandemia de COVID-19 nos Estados Unidos foi um surto de 53 casos dessa doença em 61 membros de um coral que se encontrou para um ensaio de duas horas e meia de duração em um único dia, em que apenas uma dessas pessoas estava infectada e com sintomas de resfriado, conforme revelou investigação feita posteriormente [1]. Duas dessas pessoas morreram. O risco de transmissão da COVID-19 fez com que o setor de Belas Artes e Artes Cênicas dos Estados Unidos, incluindo coros, orquestras e companhias de dança, fosse grandemente afetado, com perda estimada de mais de 1,3 milhão de empregos e de cerca de 42,5 bilhões de dólares em vendas – trata-se de “bilhões”, mesmo. No caso das orquestras, mesmo após a bem-sucedida vacinação contra a COVID-19, poucas até agora voltaram a se apresentar ao vivo e, mesmo assim, com audiências limitadas.

Pesquisadores do Departamento de Engenharia Química da Universidade de Utah, em Salt Lake City, se debruçaram sobre o problema específico das orquestras. Haveria alguma maneira de diminuir a probabilidade de um membro da orquestra infectado pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) transmiti-lo para outros músicos e para a plateia? Segundo eles não é claro como os aerossóis gerados por instrumentos de sopro contribuem para a exposição, porque isso depende do fluxo de ar no palco. Eles fizeram simulações por dinâmica dos fluidos computacional (*computational fluid dynamics*, CFD) – área que trata da simulação numérica de escoamentos de fluidos, transferência de calor e fenômenos relacionados – e avaliação de risco microbiano quantitativa para estimar concentrações de aerossóis e o risco associado a elas, e avaliar estratégias para mitigar a exposição [2]. Fizeram isso em dois locais de concerto. As estratégias de mitigação incluíram redistribuir os músicos no palco, e alterar o fluxo de ar, interferindo no sistema de ventilação e abrindo portas – ponto este muito importante. Felizmente, para quem leu esse parágrafo e achou que estava escrito em grego, existem boas almas que são divulgadores de ciência e que trocaram em miúdos o que foi feito no estudo e que resultados foram obtidos [3, 4].

Uma das soluções que se mostrou efetiva foi remanejar o posicionamento dos músicos da orquestra no palco, de forma que os percussionistas ocupassem a parte central, os clarinetistas e trombonistas a parte do fundo, e os trompetistas ficassem nos cantos, essa a parte mais importante, veremos em breve o porquê. Com essa distribuição os principais instrumentos musicais emissores de aerossóis ficam próximos aos sistemas de ventilação e às portas deixadas abertas. A simulação feita indicou que essa medida é superior a manter os músicos separadas um do outro por uma distância de seis pés (cerca de 1 metro e 80 centímetros). E esse rearranjo dos músicos garantiria que os eventuais vírus não entrem no espaço pessoal de cada um.

Músicos que tocam instrumentos de corda e de percussão podem – e devem! – usar máscaras nos concertos, mas isso não é possível para os que tocam instrumentos de sopro. Estudos anteriores sobre os instrumentos que emitem mais aerossóis mostraram a liderança disparada do trompete (2.500 partículas por litro), com o segundo colocado, o oboé, ficando num distante segundo lugar, com 400 partículas por litro.

Os resultados do estudo sugerem que as estratégias de mitigação propostas podem reduzir a as concentrações de aerossóis na área onde músicos e plateia respiram por um fator de 100, presumindo-se uma redução na probabilidade de infecção da mesma ordem. A simulação considerou uma situação de pior cenário (*worst case scenario*) em que, por exemplo, todos os

instrumentos estivessem sendo tocados ao mesmo tempo. E uma limitação do estudo foi não prever o papel do canto. Presumivelmente pelas complexidades adicionais que isso traria.

Interessante que a mudança de posição dos membros da orquestra no palco teve mais impacto entre eles do que na audiência. Note-se que peças orquestrais são compostas levando-se em consideração a posição dos músicos. Tanto parece ter incomodado que a Orquestra Sinfônica de Utah seguiu a recomendação dos pesquisadores durante a temporada de concertos da primavera (lembrar que estamos falando sobre o hemisfério norte), mas já planeja voltar ao arranjo tradicional dos músicos a partir da temporada de outono. Não se sabe se a variante Delta vai fazê-los repensar a respeito.

REFERÊNCIAS

- [1] Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, *et al.* High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice – Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR*. 2020 maio 15; 69(19):606–610. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6919e6-H.pdf>.
- [2] Hedworth HA, Karam M, McConnell J, Sutherland JC, Saad T. Mitigation strategies for airborne disease transmission in orchestras using computational fluid dynamics. *Science Advances*. 2021 jun. 23;7(26): eabg4511. DOI: 10.1126/sciadv.abg4511.
- [3] Vaughan A. Turning orchestras inside out could lower risk of spreading covid-19. *New Scientist*. 2021 jun. 23. Disponível em: <https://www.newscientist.com/article/2281794-turning-orchestras-inside-out-could-lower-risk-of-spreading-covid-19/>.
- [4] Machermer T. To reduce Covid-19 risks in orchestras, move wind instruments to the sidelines. *Smithsonian Magazine*. 2021 jun. 28. Disponível em: <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/reduce-covid-19-risks-orchestras-move-wind-instruments-sidelines-180978069/>.

146. MIOCARDITE, UM (RARO) EVENTO ADVERSO PÓS-IMUNIZAÇÃO DE VACINAS CONTRA A COVID-19 DE PLATAFORMA DE RNA MENSAGEIRO

Enviado em 20/08/2021

Um aspecto positivo da aprovação para uso emergencial de vacinas contra a COVID-19 que não tem recebido muita atenção na mídia é a preocupação que autoridades reguladoras de medicamentos e programas nacionais de imunização têm tido com o monitoramento de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) com esses novos produtos. Como a vigilância é atenta, recebe muitas notificações de eventos que estão temporalmente relacionados à administração das vacinas, na maioria dos quais não se consegue determinar que a associação com elas é causal. Em alguns casos, porém, é possível se suspeitar fortemente de que um EAPV tenha relação causal com a vacina, ou mesmo se demonstrar o mecanismo de ação pelo qual isso pode acontecer.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos tem um excelente sistema de vigilância de EAPV, que é o VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). Este sistema tem detectado relatos de casos de miocardite e pericardite associados temporalmente à imunização com as duas vacinas de plataforma de RNA mensageiro que têm autorização para uso emergencial naquele país, que são a da Pfizer e a da Moderna. Miocardite é uma inflamação no músculo cardíaco (miocárdio), enquanto na pericardite se observa uma inflamação em uma membrana que recobre o coração (pericárdio). Em ambos os casos essa inflamação é em geral de mecanismo imunológico, que poderia ser desencadeado pelas vacinas contra a COVID-19.

Até o dia 11 de agosto de 2021 o VAERS havia recebido 1.306 relatos de miocardite ou pericardite em pessoas de até 30 anos de idade que haviam sido vacinadas contra a COVID-19. A maioria deles ocorreram em adolescentes e adultos jovens que haviam recebido a vacina da Pfizer ou da Moderna. Através de acompanhamento e de revisão de dados médicos o CDC e a FDA (*Food and Drug Administration*, agência reguladora de medicamentos norte-americana) haviam confirmado 762 relatos de miocardite e pericardite, que estão sendo submetidos a avaliação de causalidade [1].

Segundo o CDC, embora o número absoluto de casos notificados aparente ser grande, miocardite e pericardite podem ser considerados EAPV raros já que até junho de 2021 mais de 177 milhões de pessoas haviam sido vacinadas contra a COVID-19 nos Estados Unidos, a grande maioria delas com as vacinas da Pfizer e da Moderna [2]. A maioria dos pacientes notificados tiveram boa resposta clínica a tratamento e repouso, e tiveram recuperação rápida. Tanto miocardite como pericardite ocorreram mais frequentemente após a segunda dose da vacina, seja da Pfizer ou da Moderna. Embora a maioria desses pacientes sejam considerados de bom prognóstico e possam retornar às suas atividades normais após a regressão dos sintomas, eles devem ter acompanhamento médico, e orientação desse profissional quanto a retorno à prática de exercícios e esportes.

Dois casos bem documentados de miocardite associados temporalmente ao uso de vacinas de plataforma de RNA mensageiro recém publicados no *New England Journal of Medicine* ilustram esse EAPV [3]. O primeiro deles ocorreu em uma mulher de 45 anos de idade, que apresentou falta de ar e tonturas 10 dias após receber a primeira dose da vacina contra COVID-19 fabricada pela Pfizer. No momento de sua avaliação inicial apresentava taquicardia, tinha alterações eletrocardiográficas caracterizadas por depressão de ST em derivações laterais, um nível ele-

vado de troponina I (6,14 ng por mililitro, para um normal de 0 a 0,30), e um ecocardiograma transtorácico que revelou disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (fração de ejeção de 15 a 20%, para um normal acima de 55%) e ventrículo esquerdo de dimensões normais. Cateterismo cardíaco revelou pressão de enchimento aumentada à direita e à esquerda e índice cardíaco de 1,66 litros por minuto por m² de área de superfície corpórea (valor normal: 2,8 – 4,2 litros por minuto por m²), e uma cineangiocoronariografia não revelou doença coronariana obstrutiva. Foi realizada uma biópsia endomiocárdica, que revelou um infiltrado inflamatório linfomononuclear com presença de alguns eosinófilos. Não se detectou infecção pelo SARS-CoV-2, vírus da influenza A e B, enterovírus ou adenovírus em material de nasofaringe e/ou soro. A paciente foi tratada com inotrópicos, diuréticos e metilprednisolona (esta, por 3 dias), seguido por tratamento convencional para insuficiência cardíaca. No sétimo dia a fração de ejeção estava em 60% e a paciente recebeu alta.

O segundo paciente era um homem de 42 anos, com quadro de falta de ar e dor torácica duas semanas após ter recebido a segunda dose da vacina da Moderna, que apresentava febre e taquicardia ao exame físico, e supradesnivelamento de segmento ST ao eletrocardiograma. Ao ecocardiograma transtorácico apresentava disfunção biventricular global, com fração de ejeção de 15%, dimensões ventriculares normais e hipertrofia ventricular esquerda. Não mostrou evidência de doença coronariana em cinecoronarioangiografia. Este paciente evoluiu com choque cardiogênico, e faleceu em três dias. À necrópsia foi verificada miocardite biventricular; exame histopatológico revelou infiltrado linfomononuclear com presença de eosinófilos, achado semelhante ao da primeira paciente.

Os casos descritos, tanto pela faixa etária dos pacientes acometidos como pela gravidade do quadro, não são representativos da maioria dos casos de miocardite associados às vacinas contra COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro. Representam um extremo do espectro, de casos graves que requerem internação, e que assim são mais bem documentados. Segundo os autores, uma relação causal direta com as vacinas não é inequívoca porque não foram realizados testes para genomas virais ou autoanticorpos em amostras de tecido cardíaco, mas é bastante provável. Interessante notar que não foi citado comprometimento pericárdico em nenhum dos dois casos.

REFERÊNCIAS

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination. 2021 ago. 17. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination. 2021 jun. 23. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>.
- [3] Verma AK, Lavine KJ, Chieh-Yu Lin. Myocarditis after Covid-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med*. 2021 ago. 18. DOI: 10.1056/NEJMc2109975.

147. CONTRA A COVID, QUAL SANTO AJUDA MAIS?

Enviado em 31/08/2021

Em tempos de pandemia, principalmente quando se é idoso ou portador de comorbidades, adquirir COVID-19 não é uma experiência agradável, pois em muitos será acompanhada pelo temor da hospitalização, da necessidade de ser intubado, de morrer, ou de todos eles. A ausência de tratamento específico comprovado por ensaios clínicos de boa qualidade não ajuda muito, de modo que não é incomum que pessoas religiosas, e mesmo aqueles que se aproximam da religião nesses momentos, procurem auxílio divino através de preces e de promessas.

Dois pesquisadores italianos e um francês tiveram a curiosidade de querer saber para que santos as pessoas rezariam para pedir ajuda caso adoecessem com Covid. Para responder sua dúvida realizaram, entre 21 e 25 de agosto de 2020 uma enquete com 15.840 seguidores do Twitter ou Facebook, 92% deles europeus, principalmente na Itália e França, a quem lhes pediu que respondessem a uma única questão: “Para qual santo(a) você rezaria para lutar contra a Covid?” [1, 2]. Presumivelmente as pessoas entrevistadas eram católicas, mas o artigo não dá detalhes de como elas foram escolhidas para participar do estudo.

O estudo não informa sobre as idades dos participantes, nem a sua nacionalidade. Foram obtidas respostas de 1.158 participantes, ou seja, 7,3% dos contactados inicialmente. Ganhou, com folga, Santa Rita de Cássia, citada 558 vezes, seguida por São Roque e São Sebastião, citados 268 e 95 vezes, respectivamente. Santa Rita é a padroeira das causas impossíveis, enquanto São Roque e São Sebastião são conhecidos, desde a Idade Média, pela sua proteção contra a peste, embora o primeiro também seja o padroeiro dos inválidos, dos cirurgiões e dos cães, e o segundo também seja conhecido como protetor contra a fome e a guerra.

Interessante que Nossa Senhora só foi citada três vezes, e Jesus Cristo, apenas uma, assim como Santo Expedito, o santo das causas justas e urgentes. Santa Corona, padroeira dos madeireiros e dos que buscam ajuda em tempos de dificuldades financeiras, foi citada três vezes. Pelo nome, ela, segundo matéria publicada no G1, também se tornou padroeira da luta contra a pandemia [3].

A maioria dos demais santos citados não é muito conhecida no Brasil. Os autores destacam, porém, dois santos, São Desidério (Saint Didier, em francês) e São Raul, pouquíssimo conhecidos por aqui e, presume-se, também por lá, mas que também foram citados uma vez cada. Os autores especulam que isso pode ter a ver com o médico francês Didier Raoult, que ficou famoso por promover o uso da hidroxicloroquina no tratamento da Covid. São Gabriel Perboyre, outro santo pouco conhecido, pode ter sido citado (por uma única vez), por ter sido martirizado na China, em local próximo a Wuhan, onde a pandemia de COVID-19 começou.

REFERÊNCIAS

[1] Perciaccante A, Coralli A, Charlier P. Which saint to pray for fighting against a Covid infection? A short survey. *Ethics Med Public Health*. 2021 set.; 18:100674. DOI: 10.1016/j.jemep.2021.100674.

[2] Gozlan M. Covid-19: vers quels saints se tournent les chrétiens? *Le Monde*. 2021 out. 21. Disponível em: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/08/25/covid-19-vers-quels-saints-se-tournent-les-chretiens/>.

[3] É dia de Santa Corona, transformada em padroeira da luta contra a pandemia de Covid-19. *G1*. 2020 maio 14. Disponível em: <https://g1.globo.com/mundo/noticia/2020/05/14/e-dia-de-santa-corona-transformada-em-padroeira-da-luta-contr-a-pandemia-de-covid-19.ghtml>.

148. UMA NOVA LINHAGEM DO NOVO CORONAVÍRUS FOI IDENTIFICADA NA ÁFRICA DO SUL: A IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA GENÔMICA

Enviado em 31/08/2021

Um *preprint* foi postado em 24 de agosto, portanto há uma semana, relatando a identificação na África do Sul de uma nova linhagem do novo coronavírus (SARS-CoV-2), que segundo os autores tem potencial para se tornar uma variante de interesse (*variant of interest*, VOI) [1]. Essa linhagem, denominada PANGO C.1.2, foi identificada pela primeira vez em maio de 2021, como evolução da linhagem C.1, que foi uma das dominantes na primeira onda de COVID-19 da África do Sul, e que havia sido detectada pela última vez em janeiro de 2021. Desde sua identificação a linhagem C.1.2 já foi detectada em todas as províncias da África do Sul e em sete outros países da África, Ásia, Europa e Oceania. A C.1.2 contém múltiplas substituições e deleções na proteína S (*spike*), também observadas em variantes de preocupação (*variants of concern*, VOC) do SARS-CoV-2. Porém, além delas ela apresenta outras mutações que podem impactar em sua neutralização por anticorpos e na sua capacidade de replicação. Não se sabe ainda se esta linhagem tem maior transmissibilidade, resistência à neutralização, e se causa doença mais grave. Além disso, apesar das evidências existentes de que ela está se espalhando dentro da África do Sul e para outros países, ela ainda não se mostrou dominante em nenhuma parte.

A identificação da linhagem C.1.2 foi pretexto para a sua divulgação na edição africana do *site The Conversation*, em artigo no qual Wolfgang Preiser e colaboradores descrevem o processo de vigilância genômica implementado na África do Sul, que tem permitido a identificação e o acompanhamento de novas linhagens e variantes do SARS-CoV-2 naquele país [2].

Os autores começam seu artigo explicando que uma linhagem representa uma população de vírus geneticamente distinta com um ancestral comum. Dependendo de suas propriedades ela pode ser futuramente designada como uma variante, mas antes que isso aconteça há um longo caminho a ser percorrido.

A África do Sul é um país que tem monitorado modificações no SARS-CoV-2 desde março de 2020, mês no qual a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a considerar a COVID-19 como pandemia. Esse monitoramento, conhecido como vigilância genômica, é feito pela *Network for Genomics Surveillance in South Africa* (NGS-SA). Ele propiciou que se documentasse como o SARS-CoV-2 foi introduzido e disseminado naquele país e, pelo sequenciamento de genomas, que se possa identificar novas linhagens do vírus que representem preocupação. Sua existência permitiu o reconhecimento da variante Beta, que é uma das quatro VOC aceitas pela OMS. E, mais recentemente, documentou a chegada da variante Delta na África do Sul, que hoje é a variante dominante por lá.

Preiser *et al* explicam que amostras de SARS-CoV-2 obtidas de laboratórios públicos e privados de todo o país são sequenciadas e seus genomas comparados com outros sequenciados anteriormente e em outros locais, procedimento que eles comparam com o popular jogo dos erros, em que figuras muito semelhantes são comparadas para que sejam notadas as pequenas diferenças entre elas. Os cientistas ficam particularmente atentos quando são observadas muitas diferenças, ou quando elas são localizadas em locais considerados importantes, como é o caso da proteína S, que desempenha papel importante na entrada do vírus nas células. A distribui-

ção geográfica desse vírus passa então a ser monitorada, tanto na África do Sul como em outros países. Se ele se espalha, ou passa a ser encontrado com frequência crescente, pode ser sugestivo que ele esteja a substituir a variante do vírus então dominante. A denominação de uma nova linhagem é baseada no vírus já conhecido mais semelhante.

Entre a detecção da linhagem C.1.2, em maio de 2021, e o alerta sobre sua existência para a OMS e para o Departamento Nacional de Saúde da África do Sul passaram-se dois meses, gastos para o sequenciamento e análise. Também foi necessário o monitoramento do vírus quanto à sua distribuição regional, importante porque é possível que vírus com mutações potencialmente importantes surjam e desapareçam espontaneamente. Apenas após o seu isolamento em outras províncias e países os investigadores julgaram ter evidência suficiente para sugerir tratar-se de uma nova linhagem.

Atualmente permanece o monitoramento da distribuição e frequência da linhagem C.1.2 na África do Sul, apoio para outros países africanos fazerem o mesmo, e se fazem também estudos para determinar se ela é neutralizada por anticorpos produzidos por pessoas vacinadas ou infectadas previamente por outras variantes, e para melhor caracterizá-la.

Os resultados desse monitoramento e desses estudos irá determinar se a linhagem C.1.2 será classificada, um dia, como VOI ou VOC.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Desde 1º de setembro de 2021 a linhagem C.1.2 é considerada pela OMS como variante sob monitoramento [3].

REFERÊNCIAS

[1] Scheepers C, Everatt J, Amoako A, *et al.* The continuous evolution of SARS-CoV-2 in South Africa: a new lineage with rapid accumulation of mutations of concern and global detection. *MedRxiv*. 2021 ago. 24. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.20.21262342v1>.

[2] Preiser W, Scheepers C, Bhiman J, Venter M, Moore P, Oliveira T. South African health experts have identified a new lineage of SARS-CoV-2: what's known so far. *The Conversation*. 2021 ago. 31. Disponível em: <https://theconversation.com/south-african-health-experts-have-identified-a-new-lineage-of-sars-cov-2-whats-known-so-far-167057>.

[3] Tracking SARS-CoV-2 variants. *World Health Organization*. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

149. TAIWAN APROVA O USO DE VACINA CONTRA A COVID-19 COM BASE EM RESULTADO DE ENSAIO CLÍNICO DE FASE II

Enviado em 06/09/2021

A pandemia estimulou o desenvolvimento de muitas vacinas contra a COVID-19, algumas das quais já aprovadas para uso emergencial depois de passarem por um desenvolvimento clínico extremamente rápido, até mesmo inferior a um ano. Contudo, não obstante a rapidez de sua aprovação, todas as vacinas aprovadas até agora haviam passado por estudos de fases I, II e III, tendo a sua aprovação sido concedida após análise interina de estudos fase III que demonstraram sua eficácia, comparada ao uso de placebo, para a prevenção de casos sintomáticos de COVID-19, confirmados laboratorialmente. Assim foi até o dia 19 de julho passado, quando a vacina desenvolvida pela empresa taiwanesa Medigen recebeu da agência reguladora local – chamada *Food and Drug Administration* (FDA) – aprovação para uso emergencial em Taiwan com base nos resultados de um ensaio clínico fase II ampliado, que demonstrou ser a vacina segura e não inferior a uma outra vacina – a da AstraZeneca – em termos de imunogenicidade (resposta de anticorpos).

Segundo matéria publicada na revista médica inglesa *BMJ*, a FDA já havia determinado em outubro de 2020 que poderia conceder aprovação temporária para uso em Taiwan para vacinas contra a COVID-19 que completassem um ensaio clínico de fase II com pelo menos 3.000 participantes, que é mais do que o dobro do número de participantes em estudos desta fase do desenvolvimento clínico de uma vacina [1]. Embora a matéria do *BMJ* não comente, esse é o número mínimo de participantes recomendado pela Organização Mundial da Saúde para fornecer dados de segurança sobre uma vacina candidata antes de ela receber autorização de comercialização e poder ser usada em larga escala [2]. Este número permite uma probabilidade de 95% de se observar um evento adverso que ocorra uma vez a cada 1.000 pessoas expostas à vacina. A aprovação foi dada com o compromisso de que a empresa monitore a segurança da vacina e apresente uma avaliação de sua efetividade dentro de um ano.

A vacina da Medigen é uma vacina de subunidade com antígeno recombinante S-2P (proteína *spike*), desenvolvido pelo NIH (*National Institutes of Health*, dos Estados Unidos), e tem como adjuvantes o CpG 1018, fornecido por uma empresa chamada Dynavax, e hidróxido de alumínio. O estudo fase II teve 3.815 participantes, de idades entre 20 e 89 anos. O perfil de segurança foi considerado muito bom, com uma frequência de eventos adversos menor do que os observados em estudos com outras vacinas contra a COVID-19. A resposta de anticorpos neutralizantes observada com a vacina da Medigen foi, segundo informação divulgada para a imprensa, 3,4 vezes a observada com a vacina da AstraZeneca. Mas não há, até agora, nenhuma avaliação de eficácia dessa vacina contra COVID-19, seja para proteção contra casos sintomáticos como um todo, ou contra casos graves e fatais.

A decisão de aprovar o uso da vacina da Medigen foi tomada por recomendação de um comitê assessor da FDA sobre vacinas contra a COVID-19, aprovada por 18 de seus membros (três incondicionalmente e 15 condicionalmente), tendo havido um voto contra e um voto exigindo dados adicionais, sendo que o coordenador não votou. Não obstante, foi uma decisão controversa e questionada em juízo, questionamento este que foi indeferido, embora seja sujeito a apelo.

A vacina já começou a ser usada em Taiwan no final de agosto, sendo que a própria presidente da república, Tsai Ing-wen, foi vacinada em público com a vacina da Medigen, à qual deu preferência em lugar de uma das duas outras vacinas disponíveis naquele país, a da Moderna e a da AstraZeneca [3].

Taiwan, que é uma ilha e tem uma população de cerca de 24 milhões de habitantes, foi um dos países do mundo que melhor resposta apresentou à pandemia, com um bem sucedido controle de fronteiras e de circulação de pessoas. Desde o início da pandemia até abril de 2021 o país tinha tido apenas 1.163 casos de COVID-19 diagnosticados, mas esse número subiu rapidamente a partir de maio, sendo que em 1º de setembro o total de casos chegou a 16.001, com 836 óbitos. A necessidade de vacinar a população do país se tornou então mais evidente, mas o acesso às vacinas contra a COVID-19 é limitado, ainda mais no caso de Taiwan que, por razões políticas, não compra vacinas produzidas na China.

A estratégia taiwanesa de aprovação precoce do uso emergencial de uma vacina doméstica contra a COVID-19 abre um precedente que será acompanhado com interesse pelo resto do mundo. É possível, ou mesmo provável que, mesmo tendo sido aprovada e já estando em uso em escala populacional em Taiwan, a vacina da Medigen seja avaliada em um ensaio clínico randomizado, controlado (por placebo?), a ser conduzido em outro(s) país(es).

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Em 13 de outubro de 2021 foi iniciado um estudo clínico fase 3 com a vacina da Medigen no Paraguai, no qual será feita uma comparação com a vacina da AstraZeneca em termos de imunogenicidade [4]. Este estudo deve envolver 1000 participantes e espera-se que resultados já estejam disponíveis até o final de 2021.

A Organização Mundial da Saúde anunciou, em 26 de outubro, que a vacina da Medigen foi uma das duas vacinas contra COVID-19 selecionada para o estudo Solidarity, que é um estudo de eficácia e que já está sendo realizado na Colômbia, Mali e Filipinas [5].

REFERÊNCIAS

[1] Silver A. Why Taiwan approved its own vaccine before phase III trials. *BMJ*. 2021 set. 3; 374:n2104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2104>.

[2] World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. *WHO Technical Report Series* 1004, Annex 9. 2017;67(1004) Disponível em: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf.

[3] Medigen: Taiwan deploys local COVID vaccine, president gets jab, *FR24 News*. 2021 ago. 23. Disponível em: <https://www.fr24news.com/a/2021/08/medigen-taiwan-deploys-local-covid-vaccine-president-gets-jab.html>.

[4] Han Ting-ting, Kao E. Medigen expects results from Phase 3 vaccine trial in Paraguay in Q4. *Focus Taiwan*. 2021 out. 20. Disponível em: <https://focustaiwan.tw/society/202110200024>.

[5] Han Ting-ting, Kay Liu. WHO selects Taiwan's Medigen COVID-19 vaccine for international trial. *Focus Taiwan*. 2021 out. 26. Disponível em: <https://focustaiwan.tw/sci-tech/202110260025>.

150. VACINAS CONTRA A COVID-19 DE PLATAFORMA DE DNA ESTÃO CHEGANDO: A PRIMEIRA DELAS JÁ FOI APROVADA NA ÍNDIA

Enviado em 06/09/2021

Já foram aprovadas para uso emergencial vacinas contra a COVID-19 de diferentes plataformas tecnológicas, já conhecidas – vacinas inativadas, como a desenvolvida pela chinesa Sinovac e fabricada no Brasil pelo Instituto Butantan – ou inovadoras – vacinas de plataforma de vetor viral não replicante, como as da Universidade de Oxford/AstraZeneca, fabricada no Brasil por Bio-Manguinhos, e a da Janssen, e vacinas de RNA mensageiro, como a da Pfizer. (Todas essas vacinas estão disponíveis no Programa Nacional de Imunizações brasileiro). Vacinas de outras plataformas já estão em fase final de desenvolvimento clínico. Uma delas, de plataforma tecnológica inovadora, acaba de ser aprovada para uso emergencial pela primeira vez em seres humanos. Trata-se de uma vacina de DNA, desenvolvida pela companhia indiana Zydus Cadila, aprovada para uso emergencial na Índia para adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade [1].

Essa vacina, conhecida como ZyCoV-D, usa plasmídeos (cadeias circulares de DNA) como imunizante. É a primeira vacina contra COVID-19 dessa plataforma a ser aprovada, mas existem dez outras candidatas já em fase de estudos clínicos, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) citados em matéria publicada pela revista *Nature* [2]. Destas, duas delas, a da Inovio e parceiras (norte-americana) e a da AnGes, Universidade de Osaka e Takara Bio (japonesa), já estão em fase II/III.

Já existem vacinas dessa plataforma aprovadas para uso veterinário. Segundo revisão publicada em 2014, uma delas é usada para a profilaxia da infecção pelo vírus do Nilo Ocidental – arbovirose que também pode ocorrer em humanos – em cavalos, e outra foi desenvolvida para proteção de peixes (salmonídeos) contra o vírus da necrose hematopoiética infecciosa [3]. Há ainda uma que é utilizada para imunoterapia de melanoma (um tipo de câncer de pele) em cães, e outra para terapia gênica em suínos. Várias vacinas de plataforma de DNA para uso humano estão sendo desenvolvidas para prevenção da doença/infecção pelos vírus da influenza, papiloma vírus humano (HPV), HIV e Zika. Essa plataforma também é considerada promissora para o desenvolvimento de vacinas contra o câncer.

Vacinas de DNA são consideradas fáceis de se produzir, e são mais estáveis do que as vacinas de RNA mensageiro, por exemplo, que requerem conservação a temperaturas muito baixas. Os plasmídeos precisam, porém, entrar no núcleo das células, de onde transcrevem sua informação genética para RNA mensageiro que, passando para o citoplasma transmitirá as instruções para síntese da proteína – no caso do SARS-CoV-2, a proteína S (*spike*) – que irá estimular o sistema imune do indivíduo e protegê-lo contra a doença – no caso, a COVID-19. O grande desafio enfrentado por essas vacinas é, pois, induzir respostas imunes potentes.

A solução proposta pela ZyCoV-D é a administração da vacina por via intradérmica ao invés da via intramuscular, que é a mais utilizada pelas vacinas. A ZyCoV-D é injetada por um dispositivo pressionado contra a pele sem o uso de agulha. Uma outra vacina candidata de plataforma de DNA, a da Inovio, utiliza um dispositivo de eletroporação (ou eletropermeabilização) para esse propósito, enquanto a vacina da AnGes é administrada por via intramuscular.

Foram necessárias três doses da ZyCoV-D para se obter uma eficácia de 67% em estudo que envolveu mais de 28.000 participantes, no qual foram observados 21 casos de COVID-19 entre

os participantes vacinados e 60 no grupo controle. Esta estimativa de eficácia não pode ser comparada diretamente com estimativas mais altas observadas particularmente nos estudos clínicos com as vacinas de RNA mensageiro, já que o ensaio clínico na Índia foi realizado quando a variante Delta já era a dominante, enquanto os estudos clínicos com as outras vacinas foram conduzidas quando e onde outras variantes de menor transmissibilidade eram as mais prevalentes, e antes do surgimento da Delta.

Segundo a Reuters, dados clínicos subsidiando o uso de apenas duas doses da ZyCoV-D está sendo avaliado pela agência reguladora de medicamentos indiana. Estima-se que a ZyCoV-D já começará a ser administrada na Índia neste mês de setembro.

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

Segundo informação veiculada na imprensa indiana, é provável que ZyCoV-D seja incorporada no Programa Nacional de Imunizações da Índia ainda em novembro de 2021, mas apenas para a imunização de adultos a partir de 18 anos [4].

REFERÊNCIAS

[1] Reuters. India gives emergency approval for world's first COVID-19 DNA vaccine. *Reuters*. 2021 ago. 20. Disponível em: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/india-approves-zydus-cadilas-covid-19-vaccine-emergency-use-2021-08-20/>.

[2] Mallapaty S. India's DNA COVID vaccine is a world first – more are coming. *Nature*. 2021 set. 2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02385-x>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02385-x>.

[3] Pereira VB, Zurita-Turk M, Saraiva TDL, Castro CP, Souza BM, Agresti PM *et al*. DNA vaccines approach: from concepts to applications. *World Journal of Vaccines* 2014 maio; 4:50-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/wjv.2014.42008>.

[4] ZyCoV-D nears inclusion in vaccination drive as Centre orders 10 million doses. *Hindustan Times*. 2021 nov. 7. Disponível em: <https://www.hindustantimes.com/india-news/zycovd-nears-inclusion-in-vaccination-drive-as-centre-orders-10-million-doses-101636271628995.html>.

151. SERIA POSSÍVEL (E VALERIA A PENA) “MICROCHIPAR” PESSOAS DURANTE A VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19?

Enviado em 08/09/2021

Microchips têm sido muito utilizados para identificação em animais de criação e de companhia. São dispositivos cilíndricos do tamanho de um grão de arroz que contêm quatro componentes – capacitor, antena, um fio condutor elétrico e uma cobertura de vidro ou polímero biocompatível – que são implantados no tecido subcutâneo com o auxílio de uma agulha hipodérmica. Os microchips não têm bateria, e são ativados por um leitor (*scanner*) por emissão de radiofrequência que, por indução eletromagnética gera eletricidade na antena, transmitindo no visor um número de identificação neles armazenado [1, 2].

Bem menos conhecida é a utilização de microchips em humanos. Uma matéria do noticiário de televisão norte-americano *PBS NewsHour* (disponível pelo YouTube em https://www.youtube.com/watch?v=hLc_7CnWkxw) dá exemplos de diversas utilizações práticas, como para comunicação de dados médicos, pagamentos, e mesmo abertura de portas [3]. A tecnologia utilizada é a mesma de cartões de crédito e de débito *contactless* (sem contato). A informação contida nos chips (nome, endereço, contatos, tipo sanguíneo, alergias, uso de medicamentos) pode ser escaneada, mas não transmitida.

A matéria do *PBS NewsHour* mostra a implantação de um microchip em uma pessoa. Vê-se claramente que, embora o procedimento seja muito rápido e descrito como indolor, a agulha utilizada é bem mais calibrosa do que qualquer agulha comumente usada para injetar uma vacina.

As informações básicas acima ajudam a entender o artigo de Jean-Marc Routoure, que é professor de eletrônica na Universidade de Caen Normandie, na França [4]. Routoure se propõe discutir um rumor (*fake news*) bastante divulgado nas redes sociais, segundo o qual vacinas contra a COVID-19 conteriam microchips eletrônicos 5G que permitiriam rastrear pessoas vacinadas para conseguir seus dados privados. Por incrível que possa parecer, muitas pessoas em várias partes do mundo se recusam a se vacinar contra a COVID-19 alegando esse temor. O autor se preocupa apenas, no artigo, em discutir se a injeção de tal dispositivo seria ou não possível, sem entrar no mérito da teoria da conspiração.

Um primeiro ponto levantado pelo autor é o da chamada lei de Moore, segundo a qual a quantidade de transistores que poderiam ser colocados em um mesmo microchip dobraria a cada mais ou menos dois anos, que seria válida mesmo hoje, quando os transistores têm dimensões nanométricas – um nanômetro equivale a um milionésimo de milímetro. Ele calcula quantos transistores poderiam ser gravados em um pedaço de circuito integrado quadrado que pudesse passar por um buraco de agulha, que é circular, com um diâmetro de 0,6 mm. Fazendo as contas ele chega à conclusão de que esse número seria de 1,8 bilhão de transistores, o que permitiria uma capacidade de cálculo semelhante à dos telefones celulares de hoje. Faltaria, então, a comunicação com o exterior e a alimentação do microchip. Routoure passa ao cálculo do tamanho da antena para permitir uma comunicação sem fio com o exterior do corpo humano, e chega ao valor de 2,1 cm, que seria grande demais, mesmo sob a forma de serpentina. Nenhuma surpresa para quem é do ramo. Ele dá exemplos de microchips usados na prática, que só são visíveis pelo tamanho de sua antena em serpentina.

No caso dos animais de companhia o microchip mede algumas dezenas de milímetros para conter o número de identificação, que é lido por aproximação do sistema de leitura à orelha

do animal. Isso ele assinala como um ponto importante: a distância entre o leitor e o microchip tem que ser curta, geralmente limitada a alguns centímetros. Para se aumentar a distância seria necessária muita potência de emissão da bateria, que teria que fazer parte do dispositivo. Levando tudo isso em conta, o autor chega à conclusão de que se a metade do microchip fosse ocupada pela bateria, o microchip teria que estar em contato com o sistema de leitura para poder haver troca de informações.

Conclusão do exercício: seria possível teoricamente a injeção de um microchip 5G por uma agulha de calibre das utilizadas em vacinação. O sistema de leitura teria que estar em contato com a pele. Mas o grande fator limitante seria o tamanho da antena que, para propiciar as trocas de informação, seria impossível de ser fabricada hoje em dia. Segundo Routoure, as frequências utilizadas nas transmissões sem fio da telefonia aumentaram em dez vezes em 20 anos e, mantido esse ritmo de crescimento, poder-se-ia estimar um tempo de cerca de 60 anos para que fossem desenvolvidas antenas suficientemente pequenas para caber em um microchip passível de ser injetado por uma seringa com uma vacina.

Eis um argumento interessante para sua próxima discussão com seu antigo colega de escola que hoje é simpatizante do movimento antivacina. Se você vai conseguir convencê-lo com ele, aí são outros quinhentos.

REFERÊNCIAS

- [1] American Veterinary Medical Association. Microchipping of animals. 2021. Disponível em: <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/microchipping-animals>.
- [2] American Veterinary Medical Association. Microchipping of animals FAQ. 2021. Disponível em: <https://www.avma.org/microchipping-animals-faq>.
- [3] Brabant M. Microchipping humans wields great promise, but does it pose greater risk? *PBS NewsHour*. 2019 jan. 30. Disponível em: <https://www.pbs.org/newshour/show/human-microchipping-sparks-debate-over-privacy-exploitation>.
- [4] Routoure J-M. Il est possible, techniquement, d'injecter une puce 5G via un vaccin, mais impossible d'en extraire des informations. *The Conversation*. 2021 set. 5. Disponível em: <https://theconversation.com/il-est-possible-techniquement-dinjecter-une-puce-5g-via-un-vaccin-mais-impossible-den-extraire-des-informations-164420>.

152. PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA (PARALISIA DE BELL), COVID-19, E VACINAS CONTRA A COVID-19

Enviado em 09/09/2021

A paralisia de Bell é uma paralisia periférica que acomete, unilateralmente, o nervo facial, que é um dos nervos cranianos. É de causa desconhecida, muitas vezes atribuída a infecções virais, tem início súbito e, geralmente – mas não sempre –, tem evolução favorável, sem deixar sequelas. Embora possa cursar com uma série de sintomas, chama mais atenção no quadro clínico a paralisia de um dos lados da face, que costuma ser nítida à observação. Existem vários relatos e séries de casos de paralisia de Bell associados temporalmente à COVID-19, mas também têm surgido relatos de casos dessa paralisia com associação temporal ao uso de vacinas contra essa doença. No ensaio clínico que deu respaldo à autorização para o uso emergencial da vacina da Pfizer foram observados quatro casos de paralisia de Bell entre os participantes vacinados.

A revista *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery* publicou *online*, em 24 de junho de 2021, três artigos sobre paralisia de Bell e COVID-19: um estudo de coorte que compara a incidência de paralisia facial periférica em pacientes com COVID-19 e em vacinados contra ela, um estudo caso-controle que avalia a associação entre vacinação contra a COVID-19 e paralisia de Bell, e um comentário sobre esses dois estudos.

Akina Tamaki e outros médicos ligados à Escola de Medicina da Universidade Case Western Reserve, de Cleveland, nos Estados Unidos, utilizaram dados de 41 organizações de saúde ligadas a uma rede de pesquisa para o período correspondente a 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2020 [1]. Um total de 348.088 pacientes com COVID-19 foram identificados, dos quais 284 (0,08%) tiveram paralisia de Bell diagnosticada em um período de oito semanas após o diagnóstico de Covid. Destes, 153 tiveram paralisia de Bell pela primeira vez, enquanto 141 já haviam apresentado essa paralisia anteriormente, sendo considerados casos recorrentes. Após pareamento desses pacientes com 63.551 indivíduos vacinados contra a Covid (entre 1º de janeiro e 31 de março de 2021), foi estimado um risco relativo de 6,8 (intervalo de confiança de 95% de 3,5 a 13,2) de paralisia de Bell entre quem teve COVID-19 em comparação com quem foi vacinado.

No estudo caso-controle, conduzido entre 1º de janeiro e 28 de fevereiro de 2021 no Departamento de Emergência de um hospital de atendimento terciário em Israel, os investigadores se interessaram em saber se o uso da vacina contra a COVID-19 da Pfizer, que foi a adotada naquele país, estava associada com risco aumentado de paralisia facial periférica [2]. Nesse estudo foram atendidos 37 pacientes com paralisia facial periférica, com média de idade de 50,9 anos (desvio-padrão de 22 anos), 59,5% dos quais eram do sexo masculino. Entre os vacinados (21; 56,7%), o tempo médio entre a vacinação e o surgimento da paralisia foi de 9,3 dias (variação de 3 a 14 dias) para a primeira dose, e 14,0 dias (variação de 1 a 23 dias) para a segunda dose. Esses casos foram pareados por idade, sexo e data de admissão com 74 controles. A proporção de vacinados entre os controles foi semelhante (44; 59,5%). O *odds ratio* ajustado (por existência de distúrbios imunes ou inflamatórios associados, diabetes, e por episódio anterior de paralisia de nervo periférico) foi de 0,84 (intervalo de confiança de 95% de 0,37 a 1,90), portanto não foi observada associação entre a vacinação e a ocorrência de paralisia facial periférica.

Em seu comentário, David Chang, da Escola de Medicina da Universidade de Missouri, depois de resumir os achados dos dois estudos citados acima, fornece dados adicionais, de outras fontes [3]. Por exemplo, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos,

tem um sistema de vigilância chamado *Vaccine Safety Datalink* que monitora potenciais sinais de segurança pré-especificados em nove organizações de saúde participantes. Entre 629.523 pessoas vacinadas até 13 de fevereiro de 2021 foram relatados 21 casos de paralisia de Bell, número quase idêntico aos 20,3 casos esperados em comparadores não vacinados, indicando que pessoas vacinadas não têm risco aumentado desse evento neurológico. Note-se que nem nesses dados nem nos dois outros estudos foi afirmado que os casos observados de paralisia de Bell foram causados pela infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) ou pela vacina, apenas presume-se a causalidade pela associação temporal com uma ou outra.

Segundo Chang há outras fontes que, embora limitadas pela possível subnotificação ou pelo pouco tempo de acompanhamento das pessoas vacinadas, contribuem para deixar claro que o risco de paralisia de Bell temporalmente associado à vacinação contra a COVID-19 é muitas vezes menor que o de não se vacinar e se adquirir Covid, com todas as suas possíveis consequências. Mas, na prática, percepção de risco é uma coisa complexa e pode ser contraintuitiva. Frente ao receio de ficar com uma hemiface paralisada, por menor que seja a probabilidade, várias pessoas podem relutar em se vacinar, ao mesmo tempo em que relevam o risco de adquirir Covid e, em consequência, necessitar internação, intubação, desenvolver forma prolongada da doença, e mesmo de morrer por causa disso.

REFERÊNCIAS

[1] Tamaki A, Cabrera CI, Shawn Li, Rabbani C, Thuener JE, Rezaee RP, *et al.* Incidence of Bell palsy in patients with COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 jun. 24;147(8): 767-768. DOI:10.1001/jamaoto.2021.1266.

[2] Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertzov B, Hecht I. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve palsy: a case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 jun. 24;147(8): 739-743. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.1259.

[3] Chang CWD. Bell Palsy and COVID-19: overcoming the fear of “known unknowns”. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 jun. 24;147(8):743-744. DOI:10.1001/jamaoto.2021.1261.

153. DOSES FRACIONADAS DE VACINAS SERÃO A SOLUÇÃO PARA SE IMUNIZAR O MUNDO CONTRA A COVID-19?

Enviado em 24/09/2021

Estamos nos aproximando do final de setembro de 2021, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) esperava que 10% da população de todos os países do mundo estivesse vacinada contra a COVID-19. Esse alvo foi atingido por 90% dos países mais ricos, mas, segundo o diretor-geral da OMS, 50 países, a maioria deles africanos, não chegarão lá [1]. O que dizer então dos alvos de 40% para o final deste ano, e de 70% para meados de 2022? Particularmente agora, quando muitos países estão oferecendo uma dose de reforço para sua população já vacinada?

Uma alternativa para se tentar resolver esse problema de falta de imunizantes para muita gente que deles precisa, o fracionamento de doses das vacinas, tem sido objeto de discussão entre os especialistas, e o tema é polêmico. O fracionamento de doses de vacinas não é propriamente uma novidade. Já foi utilizado em situações de alta demanda em epidemias que coincidiram com baixa disponibilidade de vacinas, como foi o caso da febre amarela em Angola e na República Democrática do Congo, em 2016. Ele também foi recomendado pela OMS para a vacina inativada da poliomielite e vacina meningocócica conjugada em situações específicas [2, 3].

No caso de algumas vacinas contra a COVID-19, durante a fase inicial de seu desenvolvimento clínico, quando mais de uma dose estava sendo testada, a imunogenicidade (nível de anticorpos em resposta à vacina) da dose escolhida para ser testada em estudos de fase 3 foi pouco diferente da observada com doses mais baixas. Foi o que se passou com a vacina da Pfizer, comparada com um terço da dose mais tarde aprovada para uso emergencial, e a da Moderna, ambas vacinas de plataforma de RNA mensageiro [2, 3]. Mas imunogenicidade semelhante apenas, medida por anticorpos neutralizantes, não é convincente para muitos tendo em vista que não há uma correlação totalmente aceita entre níveis desses anticorpos e proteção contra a COVID-19. Há também o argumento de que há outros componentes da resposta imune, como a imunidade celular, que podem desempenhar um papel na defesa contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e contribuir para a eficácia demonstrada por essas vacinas nos estudos clínicos. Não necessariamente uma dose mais baixa de uma vacina terá resposta igual quanto ao estímulo desses outros componentes. Também é possível que a durabilidade da proteção conferida por uma dose menor de uma vacina não seja a mesma, o que ainda não foi estudado.

O que realmente interessa é se a vacina confere proteção, ou seja, se é eficaz (termo usado no caso de ensaios clínicos) ou efetiva (termo aplicado para a vida real). Há, por enquanto, apenas um estudo clínico que demonstrou eficácia de uma dose de vacina contra a COVID-19 menor do que a posteriormente aprovada para uso emergencial. Trata-se da vacina da AstraZeneca, e isso ocorreu em um subgrupo de participantes de um ensaio clínico que receberam, inadvertidamente, metade da primeira dose, seguida da segunda dose inteira após 12 semanas. A eficácia estimada para esse subgrupo foi de 90%, e mesmo se considerarmos o valor de 67% do limite inferior do intervalo de confiança, que mede a incerteza em torno daquela estimativa, é bastante satisfatória [2].

Não obstante essa –por enquanto – única exceção, muitos cientistas defendem que o uso de doses fracionadas de vacinas contra a COVID-19 só deve ser autorizado e promovido se comprovado por ensaios clínicos controlados para cada vacina. Quem discorda defende uma abordagem que privilegia o que supostamente seria melhor para a população geral, e não para indivíduos

que as compõem [3]. Também se argumenta que a velocidade de desenvolvimento das vacinas candidatas contra a COVID-19 dificultou que se pudesse explorar da melhor forma possível a escolha da melhor dose das vacinas, aquela chamada pela revista STAT como dose “Cachinhos Dourados” – por analogia ao conto de fadas –, a que usa a quantidade exata de imunizante para conferir a proteção ótima, nem mais nem menos [3]. Intuitivamente isso faz sentido, mas é um argumento que parte do princípio de que, na prática, no desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 sistematicamente se dá preferência a uma dose mais alta do que o necessário, o que é, no mínimo, discutível.

O debate sobre o fracionamento de vacinas contra a COVID-19 provavelmente será resolvido apenas com a realização de estudos clínicos que demonstrem – ou não – que elas conferem a mesma proteção que as doses originalmente aprovadas. Há vários desses estudos em andamento, entre eles, no Brasil, o Projeto Viana Vacinada, que está avaliando a proteção de duas meias-doses da vacina da AstraZeneca/Bio-Manguinhos contra a COVID-19 [4].

ATUALIZAÇÃO EM NOVEMBRO DE 2021

A Universidade Federal do Espírito Santo anunciou em 5 de outubro de 2021 os resultados do segundo monitoramento do Projeto Viana Vacinada. Segundo o anúncio, duas meias doses da vacina da AstraZeneca induziram produção de anticorpos comparável a duas doses padrão da vacina. Os resultados são parciais, esperando-se a conclusão do estudo para dezembro [5].

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. WHO Director-General’s remarks at the Global COVID-19 Summit. 2021 set. 22. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-global-covid-19-summit-ending-the-pandemic-and-building-back-better-to-prepare-for-the-next>.
- [2] Cowling BJ, Wey Wen Lim, Cobey S. Fractionation of COVID-19 vaccine doses could extend limited supplies and reduce mortality. *Nature Medicine*. 2021 jul. 5; 27:1321-1323. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01440-4>.
- [3] Branswell H. Can we stretch existing Covid vaccines to inoculate more people? Experts are divided. *STAT*. 2021 jul. 8. Disponível em: <https://www.statnews.com/2021/07/08/stretch-existing-covid-vaccines-experts-divided/>.
- [4] Organização Pan-Americana da Saúde. Projeto que combina vacinação em massa contra COVID-19 e estudo com meia dose da vacina é realizado em Viana, com apoio da OPAS. 2021 jun. 13. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-6-2021-projeto-que-combina-vacinacao-em-massa-contra-covid-19-e-estudo-com-meia-dose-da>.
- [5] Freitas S. Projeto Viana Vacinada: análise confirma que meia dose induz anticorpos contra covid. *UFES*. 2021 out. 5. Disponível em: <https://www.ufes.br/conteudo/projeto-viana-vacinada-analise-confirma-que-meia-dose-induz-anticorpos-contra-covid>.

154. REDIRECIONAMENTO DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA COVID-19: MAIS DIFÍCIL DO QUE SE POSSA PENSAR

Enviado em 27/09/2021

O redirecionamento de fármacos já aprovados por autoridades reguladoras e, em muitos casos, disponíveis no mercado para outros fins parece, à primeira vista, uma ótima ideia. Particularmente numa pandemia causada por um novo vírus, como é o caso da COVID-19. Por já terem passado por estudos não-clínicos e clínicos, e por já existirem dados de farmacovigilância decorrentes de eles terem sido comercializados para seu uso aprovado, esses fármacos teriam informações sobre sua segurança ainda não disponíveis por seus competidores recém-desenvolvidos e, portanto, sairiam bem na frente da corrida, economizando tempo e dinheiro. Além disso já seriam conhecidos da classe médica, que estaria habituada a prescrevê-los e estaria familiarizada com seu perfil de segurança. Mas nem tudo é tão simples como possa aparentar à primeira vista.

Um grupo de investigadores ligados a várias universidades australianas acaba de publicar na revista *Science Translational Medicine* uma detalhada discussão sobre o redirecionamento de fármacos, tendo como público-alvo pesquisadores acadêmicos [1]. O artigo não é de acesso livre para não assinantes, mas três de seus autores (Baell, Jennings e Parker) resumiram suas principais considerações em artigo de divulgação científica [2].

Os autores deixam claro em seu artigo que, contrariamente à primeira impressão, é muito difícil o redirecionamento de fármacos já existentes para o tratamento de novas doenças ou para novas indicações. Segundo eles, relatos de casos bem-sucedidos tendem a fazer com que as dificuldades práticas sejam subestimadas e que se deixe de ver que eles estão longe de representar a regra.

Um argumento que muitas pessoas acham convincente e até suficiente para justificar o uso redirecionado de um fármaco para o tratamento, por exemplo, da Covid, é o efeito inibitório *in vitro* do fármaco sobre o vírus, no caso, o SARS-CoV-2. Baell *et al* apontam que isso se observa apenas em concentrações muito mais altas do que aquelas utilizadas para tratamento das indicações aprovadas do fármaco, que são tóxicas e por isso não poderão ser atingidas na prática. Não obstante, notam eles, esse tipo de achado, numa situação de pandemia, pode ser suficiente para conseguir publicação em alguma revista científica indexada, o que acaba dando credibilidade a ele.

Baell *et al* chamam atenção para o fato de que a aprovação de um fármaco para uma determinada indicação terapêutica leva em consideração a sua farmacocinética (ou seja, o que o organismo da pessoa faz com a droga) e farmacodinâmica (o que o fármaco provoca no organismo). Esse perfil farmacocinético/farmacodinâmico pode variar de acordo com a dose, frequência e via de administração. Uma determinada concentração de um fármaco que demonstrou funcionar e ser segura quando usada para tratar uma doença pode não ser a mesma necessária para o tratamento de outra. Sendo assim, por vezes, estudos em animais e, sempre, ensaios clínicos em humanos serão necessários para se estabelecer que um novo regime terapêutico seja eficaz e seguro para uma nova indicação terapêutica. Usando o exemplo da Covid, o fato da hidroxicloroquina funcionar no tratamento de alguns tipos de malária e de ser efetivo no controle da artrite reumatoide, e da ivermectina tratar várias doenças parasitárias, não implica

necessariamente que, nas mesmas doses, intervalo de administração e tempo de tratamento elas serão bem-sucedidas no tratamento de casos de Covid.

Os autores lembram também a questão da propriedade intelectual. Se o fármaco a ser redirecionado ainda é protegido por patente, será o seu detentor quem estará em condições de dizer se tem interesse em desenvolver o(s) estudo(s) clínico(s) necessário(s) para avaliar se ele é eficaz e seguro para a nova indicação terapêutica proposta (no nosso exemplo, Covid), e nessa decisão vai pesar de forma decisiva o seu potencial comercial. Já se a patente tiver expirado haverá a necessidade de se encontrar um patrocinador para financiar o(s) ensaio(s) clínico(s). No caso de uma pandemia será talvez mais fácil conseguir suporte financeiro de fontes governamentais e filantrópicas para esse propósito, desde que o fármaco se mostre promissor, podendo não bastar para qualificá-lo como tal o resultado dos estudos *in vitro*.

Baell *et al* alertam que deve se ter muito cuidado com o que se vê e se lê a respeito de redirecionamento de fármacos para o tratamento da Covid. A corrida para se descobrir um tratamento efetivo favoreceu a publicação de estudos de má qualidade metodológica, cujo suposto potencial tem tido uma divulgação jamais vista no passado por pseudocientistas/especialistas nas redes sociais. Sinal dos tempos.

Há exemplos de tentativas bem-sucedidas de redirecionamento de fármacos. Os autores citam a talidomida, tristemente famosa pelas malformações fetais que pode causar quando utilizada na gravidez, mas que teria encontrado um espaço para uso em certos tratamentos oncológicos, e a moxidectina, antiparasitário desenvolvido para uso veterinário que foi redirecionado para tratamento da oncocercose, uma filariose que é causa importante de cegueira em alguns países tropicais. Segundo eles, o redirecionamento de fármacos pode funcionar, mas exige uma abordagem científica e comercial que não se tem observado no caso da COVID-19.

REFERÊNCIAS

[1] Begley CG, Ashton M, Baell J, Betteess M, Carter B, Charman WN, *et al*. Drug repurposing: misconceptions, challenges, and opportunities for academic researchers. *Sci Transl Med*. 2021 set. 22; 13(612):eabd5524. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5524.

[2] Baell J, Jennings M, Parker M. Ivermectin shows us how hard it is to use old drugs for COVID. Here's how to do better next time. *The Conversation*. 2021 set. 22. Disponível em: <https://theconversation.com/ivermectin-shows-us-how-hard-it-is-to-use-old-drugs-for-covid-heres-how-to-do-better-next-time-168192>.

155. ENSAIO CLÍNICO EM BANGLADESH COM MAIS DE 340 MIL PARTICIPANTES DEMONSTRA QUE O USO DE MÁSCARAS CIRÚRGICAS PROTEGE CONTRA A COVID-19

Enviado em 16/09/2021

O uso de máscaras para a prevenção da transmissão do novo coronavírus demorou a ser recomendado por autoridades de saúde de muitos países do Ocidente, e inclusive pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em parte pelo receio de falta desse insumo para uso pelos profissionais de saúde, mas também pela falta de estudos que demonstrassem inequivocamente sua eficácia ou efetividade. Como outras medidas recomendadas para diminuir a probabilidade de transmissão do vírus e/ou diminuir a ocorrência de hospitalizações e mortes pela COVID-19, como o distanciamento social, a adoção de medidas de confinamento (*lockdown*) e, desde o final de 2020, da vacinação, a recomendação do uso de máscaras foi muito politizado e vítima de notícias falsas (*fake news*), o que contribuiu para que parte da população não aderisse a ela, e que prevalecessem dúvidas sobre sua real efetividade.

O resultado de um estudo recém divulgado como *preprint* pode contribuir para dirimir essas dúvidas [1]. Um ensaio clínico randomizado por grupos (*clusters*) foi conduzido na zona rural de Bangladesh entre novembro de 2020 e abril de 2021, envolvendo 600 aldeias e 342.126 adultos. As aldeias foram randomizadas 1:1 para receber ou não a intervenção proposta, que consistiu em distribuição gratuita de máscaras (cirúrgicas ou de tecido, para o que também foi feita randomização), informação sobre a importância de seu uso, uso de líderes comunitários como exemplos (*role model*), e lembretes pessoais por oito semanas. Não houve cegamento dos participantes nem dos observadores que fizeram parte do estudo. O desfecho primário foi soroprevalência para SARS-CoV-2 em casos sintomáticos (em amostras de sangue colhidas após 10 a 12 semanas de seguimento), e desfechos secundários incluíram prevalência de uso apropriado das máscaras, de distanciamento físico (ambos determinados por observação direta pelo menos semanalmente em mesquitas, mercados, entradas principais das aldeias, e barracas de venda de chá), e sintomas consistentes com COVID-19 (por questionamento dos participantes alcançáveis na quinta e nona semanas de seguimento).

O número de participantes nos grupos de intervenção e controle foram, respectivamente, 178.288 e 163.838. O uso adequado de máscaras foi de 42,3% nas aldeias que receberam a intervenção (n=797 715 observações), e de 13,3% nas aldeias controles (n=806 547 observações), com uma diferença percentual ajustada de 0,29 (intervalo de confiança de 95% [95% CI]: 0,27 – 0,31). Essa diferença se manteve durante todo o período da intervenção mais duas semanas. Quanto ao distanciamento físico, a diferença percentual ajustada foi de 0,05 (95% CI: 0,04 – 0,06) – 29,2% vs. 24,1% nas aldeias que receberam a intervenção e as do grupo controle, respectivamente. O impacto da intervenção foi se diluindo com o tempo, mas após 5 meses o uso de máscaras era 10 pontos percentuais mais alto no grupo que recebeu a intervenção. A proporção de participantes com sintomas sugestivos de COVID-19 entre os dois grupos foi de 7,62% entre os que receberam a intervenção e de 8,62% entre os controles. Amostras de sangue foram colhidas em 10 952 participantes sintomáticos que consentiram com o procedimento. A prevalência de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 foi de 0,68% no grupo da intervenção e de 0,76% no grupo controle, ou seja, a redução (relativa) de soroprevalência em sintomáticos que receberam a intervenção foi de 9,3%; a razão ajustada de prevalência foi de 0,91 (95% CI: 0,82 – 1,00). Nas aldeias randomizadas para receber máscaras cirúrgicas a redução relativa foi de 11,2%, com

razão ajustada de prevalência de 0,89 (95% CI: 0,78 – 1,00), e nos indivíduos idosos (60 anos ou mais) foi de 34,7% (razão ajustada de prevalência de 0,65 (95% CI: 0,46 – 0,85).

Os autores concluíram que o estudo mostrou clara evidência de que máscaras cirúrgicas são efetivas em reduzir a soroprevalência de SARS-CoV-2 em indivíduos sintomáticos, enquanto máscaras de tecido reduziram sintomas, mas seu impacto na redução de infecções sintomáticas por SARS-CoV-2 foi muito pequeno ou nulo.

Os achados deste estudo foram objeto de uma matéria publicada na revista *Nature*, que chama atenção para experimentos em laboratório sumarizados no mesmo *preprint*, que revelaram que mesmo após 10 lavagens à mão, com água e sabão, as máscaras cirúrgicas filtram 76% de pequenas partículas capazes de transmitir o SARS-CoV-2 por aerossol, enquanto máscaras de tecido de três camadas têm uma eficiência de filtração de apenas 37% antes de serem lavadas ou usadas [2]. O achado das lavagens de máscaras cirúrgicas ser possível é semelhante ao de estudos franceses já discutidos na seção “[Franceses defendem que máscaras cirúrgicas lavadas ainda protegem contra o novo coronavírus](#)” e é de grande interesse prático, valendo a pena lembrar que se trata de uso não médico dessas máscaras, continuando não recomendável sua reutilização em serviços de saúde.

De forma pragmática, a matéria do *Nature* conclui que as máscaras continuarão imprescindíveis na prevenção da COVID-19 em Bangladesh, assim como em outros países de baixa e média renda onde o acesso às vacinas ainda é limitado, ou mesmo não existente. O resultado desse estudo servirá para reforçar a promoção de seu uso nesses países e também onde o uso de máscaras foi desnecessariamente politizado.

REFERÊNCIAS

[1] Abaluck J, Kwong LH, Styczynski A, Haque A, Kabir MdA, Bates-Jefferys E, *et al.* The impact of community masking on COVID-19: a cluster-randomized trial in Bangladesh. *Innovations for Poverty Action Working Paper*. 2021 Set. 01. Disponível em: <https://www.poverty-action.org/publication/impact-community-masking-covid-19-cluster-randomized-trial-bangladesh>.

[2] Peeples L. Face masks for COVID pass their largest test yet. *Nature*. 2021 set. 9. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02457-y>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02457-y>.

156. AS MISTERIOSAS VACINAS CUBANAS CONTRA A COVID-19. O QUE SABEMOS SOBRE ELAS ATÉ AGORA?

Enviado em 16/09/2021

No Brasil temos ouvido falar pouco sobre as vacinas contra a COVID-19 desenvolvidas por Cuba. Surpreendentemente, mesmo para quem está a par do fato de Cuba ter um desenvolvimento biotecnológico desproporcionalmente alto em relação ao desenvolvimento econômico do país – Cuba produz de 60 a 70% dos medicamentos de que necessita [1] –, lá estão sendo desenvolvidas cinco vacinas candidatas contra a COVID-19, e a imunização de toda a população cubana deverá ser feita com elas. Porém os resultados de estudos clínicos com essas vacinas não foram ainda publicados em revistas científicas, e o que se sabe até agora vem de matérias jornalísticas e entrevistas com cientistas cubanos.

As cinco vacinas cubanas contra a COVID-19 são de subunidades de proteínas, mesma plataforma de diversas vacinas candidatas em vias de aprovação para uso emergencial em vários países, a mais conhecida delas sendo a da Novavax. Elas estão sendo desenvolvidas por dois fabricantes: o Instituto Finlay de Vacinas, em parceria com o Centro de Imunologia Molecular e o Centro Nacional de Biopreparações é responsável pelas vacinas Soberana 01, Soberana 02 e Soberana Plus, enquanto o Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia (CIGB) desenvolveu as vacinas Abdala e Mambisa. São vacinas que não requerem refrigeração extrema, que é um fator limitante para as vacinas de RNA mensageiro, são de produção barata e de fácil produção em larga escala, e são produzidas por fermentação em células de mamíferos (no caso das vacinas do Instituto Finlay) ou leveduras (nas vacinas do CIGB), processo que Cuba domina por já utilizá-lo na produção de anticorpos monoclonais [2, 3].

A vacina Abdala, que é administrada em três doses e mostrou eficácia acima de 92 % no ensaio clínico fase 3, foi a primeira a receber autorização para uso emergencial da agência reguladora cubana CECMED [3]. Outra vacina cubana, a Soberana 02, mostrou eficácia de 91,2% quando administrada em duas doses, seguida de reforço de uma dose da vacina Soberana Plus [3]. Estas duas vacinas também já foram aprovadas pela CECMED. Na Soberana 02 as subunidades proteicas são conjugadas ao toxoide tetânico (vacina contra o tétano), procedimento adotado para aumentar a sua imunogenicidade, ou seja, capacidade de provocar resposta imune [4]. A Soberana 01, ainda não aprovada, é uma vacina não conjugada.

Cuba conseguiu controlar a pandemia de COVID-19 muito bem até novembro de 2020, mas a reabertura da ilha para o turismo trouxe consigo novas variantes do SARS-CoV-2, primeiro a Gama e depois a Delta, e o número de casos e óbitos por COVID-19 aumentou substancialmente. Até julho de 2021 mais de 1 milhão dos 11,2 milhões de cubanos já haviam recebido imunização completa com a Abdala ou a Soberana 02, seja como parte de ensaios clínicos ou “estudos de intervenção” em populações e territórios de risco mais elevado [3]. Quando a matéria do *El País* foi publicada as autoridades cubanas planejavam vacinar 70% de sua população em setembro, e 100% até o final do ano.

Dados mais recentes foram apresentados na TV cubana em uma mesa-redonda realizada em 30 de agosto, cujo vídeo aparentemente não está disponível, mas cujo conteúdo foi publicado no *site* cubano Cubadebate [5]. Nela participaram representantes da BioCubaFarma, grupo empresarial cubano do setor biofarmacêutico, CIGB e Instituto Finlay. Foi apresentada a situação epidemiológica corrente em Cuba, com destaque ao papel da variante Delta, que começou a circular em Havana no início de julho deste ano. Dados preliminares parecem indicar que as

vacinas cubanas protegem contra casos fatais de COVID-19 por esta variante, pois mesmo com o aumento do número de casos observado no país as taxas de mortalidade por COVID-19 nas regiões onde a vacinação foi iniciada antes têm sido muito menores.

Até final de agosto cerca de 13,5 milhões de doses da vacina Abdala haviam sido administradas em Cuba, sendo que cerca de 5,5 milhões de pessoas já haviam recebido uma dose, 4,5 milhões duas doses, e 3,5 milhões a terceira e última dose. Tem sido utilizado um esquema de vacinação acelerado no qual as três doses são administradas em um período de 28 dias. Estudos clínicos em adolescentes e em crianças estão em andamento, sendo que para crianças estão sendo avaliadas duas doses diferentes, uma delas correspondente à metade da dose aprovada para adultos. Falou-se também sobre a vacina Mambisa, que combina o antígeno RBD (usado na Abdala) com o antígeno do nucleocapsídeo do vírus da hepatite B, que é uma proteína capaz de estimular a resposta imune a nível de mucosa, e que é utilizada por via intranasal.

Na fala sobre as vacinas do Instituto Finlay foi feita uma atualização sobre os estudos em adolescentes e crianças, em andamento e com resultados preliminares animadores em termos de imunogenicidade. Finalmente, foi feita uma atualização sobre a previsão da cobertura vacinal contra a COVID-19 em Cuba. Atualmente se espera que já em novembro toda a população acima de 3 anos de idade estará vacinada, assim como todas as pessoas alérgicas ao timerosal (conservante usado em vacinas multidoso) e os convalescentes.

REFERÊNCIAS

- [1] Yaffe H. Cuba's five COVID-19 vaccines: the full story on Soberana 01/02/Plus, Abdala, and Mambisa. *Blogs LSE* (London School of Economics and Political Science). 2021 mar. 31. Disponível em: <https://blogs.lse.ac.uk/latamcaribbean/2021/03/31/cubas-five-covid-19-vaccines-the-full-story-on-soberana-01-02-plus-abdala-and-mambisa/>.
- [2] Taylor L. Why Cuba developed its own covid vaccine—and what happened next. *BMJ*. 2021 ago 5;374. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1912>.
- [3] Vicent M. Cuba autoriza Abdala, su vacuna contra la covid-19 en medio del peor brote de la pandemia. *El País*. 2021 jul. 9. Disponível em: <https://elpais.com/sociedad/2021-07-09/cuba-autoriza-su-primera-vacuna-contra-la-covid-19-en-medio-del-peor-brote-de-la-pandemia.html>.
- [4] Rodríguez Mega E. Can Cuba beat COVID with its homegrown vaccines? *Nature*. 2021 abr. 29. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01126-4>. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01126-4>.
- [5] Alonso Falcón R, Figueredo Reinaldo O, García Acosta D, Fariñas Acosta L, Jorge Blanco A. Vacunas cubanas frente a las variantes del SARS-CoV-2: ¿qué debes saber? *Cubadebate*. 2021 ago. 30. Disponível em: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2021/08/30/vacunas-cubanas-frente-a-las-variantes-del-sars-cov-2-que-debes-saber/#anexo-1611997>.

157. VACINADOS SE DERAM MELHOR EM SURTO DE COVID-19 PELA VARIANTE DELTA EM PRISÃO TEXANA

Enviado em 27/09/2021

A população carcerária é sabidamente vulnerável a diversas doenças transmissíveis pela aglomeração, má ventilação e condições insalubres encontradas em unidades prisionais por quase todo o mundo. Também contribuem para isso a maior prevalência de doenças crônicas e de desnutrição nesses indivíduos. Por isso, temeu-se muito as consequências da pandemia de COVID-19 em unidades prisionais, o que de fato se verificou, em maior ou menor grau, por todo o mundo, e que só não foi pior pela adoção (muitas vezes com o apoio dos próprios presos) de medidas impopulares como a suspensão de visitas por meses. O desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 foi visto como uma tábua de salvação tão logo a população carcerária passasse a ter acesso a elas, o que já vem ocorrendo em alguns países onde a disponibilidade de vacinas não é um fator limitante, como é o caso dos Estados Unidos.

Os Estados Unidos, país que teve uma resposta inicial sofrível à pandemia, e que pagou caro por isso em termos de vidas perdidas, se recuperou bem quando passou a vacinar sua população em massa e observou uma queda acentuada do número de casos e de mortes por Covid. Houve até uma certa euforia com esses resultados, o que provocou mesmo uma suspensão considerada por muitos como prematura de medidas de isolamento social e uso de máscaras. O surgimento da variante Delta do novo coronavírus, que em pouco tempo se tornou dominante naquele país assim como em grande parte do mundo, foi como um balde de água fria em quem pensava que a pandemia já eram águas passadas, já que essa variante se mostrou mais transmissível que as anteriores, e capaz de infectar mesmo pessoas já vacinadas contra a Covid. Tudo isso teve seus reflexos dentro do sistema prisional americano, onde inicialmente a priorização da vacinação de presos e agentes penitenciários variou de estado a estado, mas depois a imunização passou a ser feita em grande escala e vista como a solução para o problema, e mais tarde começou a sofrer as mesmas incertezas e inseguranças provocadas pela chegada da variante Delta.

Um problema importante enfrentado pelas autoridades de saúde norte-americanas para o enfrentamento da pandemia tem sido a recusa de uma parte significativa da população de se vacinar contra a Covid. Talvez muitos não se deem conta, mas o mesmo ocorre também entre os agentes carcerários e na população prisional. Como na população geral, uma baixa cobertura vacinal na população carcerária dificultará o controle da Covid nas unidades prisionais, particularmente em uma situação de alta prevalência da variante Delta ou sabe-se lá qual nova variante a ser dominante no futuro.

Mas qual o impacto da variante Delta no sistema prisional norte-americano? Quando se vive em uma unidade prisional, ter sido vacinado realmente protege contra a Covid, particularmente contra as formas graves e fatais da doença? Em julho de 2021 ocorreu um surto de Covid em uma prisão federal no estado norte-americano no Texas, no qual 185 (79%) de 233 presos tinham vacinação completa contra a COVID-19 (com a vacina de Pfizer-BioNTech). Esse surto, que acometeu 172 (74%) dos 233 presos foi investigado em parceria pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e pelo Escritório Federal de Prisões (*Federal Bureau of Prisons*, BOP), e o resultado da investigação foi publicado na *MMWR* [1]. A taxa de ataque (incidência) de Covid foi de 93% (39 de 42) entre os não vacinados e de 70% (129 de 185) entre os que tinham vacinação completa, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$). Dos quatro presos

hospitalizados, três eram não vacinados, e o único óbito foi em um não vacinado. Entre 70 presos que consentiram em participar de um protocolo de *swabs* (esfregaços) seriados de nasofaringe para RT-PCR o intervalo (mediana de tempo) entre início dos sintomas e o último teste positivo nos vacinados foi menor (9 dias) do que nos não vacinados (11 dias), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,37$).

A investigação desse surto demonstrou o potencial de transmissibilidade da variante Delta em ambientes com grande concentração de pessoas e consequente proximidade entre elas, como a verificada em unidades prisionais, mesmo quando a proporção de vacinados entre elas é alta. Por outro lado, foi inequívoca a proteção conferida pela vacina. Em função da relutância, que também existe no meio carcerário, em se vacinar, é importante que se invista em medidas educativas que promovam a adesão de presos e agentes penitenciários aos imunizantes. Fica também clara a necessidade de se manter medidas como o isolamento social, de implementação muito difícil no meio carcerário, e do uso de máscaras, que deve ser incentivado, e não abandonado, mesmo com o aumento da cobertura vacinal nas unidades prisionais.

REFERÊNCIA

[1] Hagan LM, McCormick DW, Lee C, Sleweon S, Nicolae L, Dixon T, *et al.* Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Infections Among Incarcerated Persons in a Federal Prison – Texas, July-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 set. 24; 70(38):1349–1354. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e3>.

158. VACINA CANDIDATA CONTRA A COVID-19 PARA USO VETERINÁRIO GANHA ESPAÇO EM ZOOLOGICOS E SANTUÁRIOS ANIMAIS NOS ESTADOS UNIDOS

Enviado em 06/10/2021

Desde o início da pandemia de COVID-19 zoólogos têm manifestado preocupação quanto ao risco de primatas não-humanos, tanto de vida livre como de cativeiro, adquirirem essa doença e, talvez, morrer em função disso. A preocupação inicial se estendia para animais em geral, tanto os de companhia como os de criação e os animais selvagens. Hoje já se sabe que os gatos são suscetíveis a se infectar pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), em geral a partir de seus donos, podem apresentar sintomas respiratórios leves, e não se sabe de transmissão do vírus desse animal para o homem. Dos animais de criação, sabe-se que o vison, criado em vários países por sua pele, que é de grande interesse comercial, se infecta pelo SARS-CoV-2 tanto a partir de humanos como de outros visons, pode apresentar sintomas de doença, e já se documentou que pode transmitir o vírus para humanos. Existe mesmo a preocupação de que novas variantes do SARS-CoV-2 possam surgir de sua circulação nesses animais, e mais tarde chegar aos humanos. E vários zoológicos e santuários animais têm observado infecções em primatas, grandes felinos e outros animais, em geral benignas, embora tenham se verificado dois óbitos por infecção pela variante Delta do SARS-CoV-2 em leões ocorridos em um zoológico indiano [1]. Nesse zoo os 15 leões existentes apresentaram manifestações clínicas, e em nove deles o PCR foi positivo.

Em paralelo com as vacinas contra a COVID-19 para uso humano, tem havido, em muito menor escala, o desenvolvimento de vacinas contra a Covid para uso veterinário. Recentemente escrevemos nessa seção sobre a Carnivac-CoV, uma vacina desenvolvida na Rússia e que lá está sendo usada para imunização de animais de companhia, o que é bastante discutível (“Russos começaram a vacinar animais de companhia contra a COVID-19: precisamos realmente dessas vacinas?”; <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/426>). Nos Estados Unidos a Zoetis, uma companhia farmacêutica especializada em produtos veterinários, desenvolveu uma vacina que ela pretende comercializar para prevenção da Covid em visons – mais de 12.000 desses animais já morreram de Covid em fazendas de criação apenas nos Estados Unidos [2]. O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) não está autorizando esse tipo de vacina para uso em animais de companhia, pela benignidade dos casos clínicos neles observados. A Zoetis anunciou planos de enviar – gratuitamente – cerca de 11.000 doses de sua vacina para mais de 80 zoológicos, santuários animais e outras instituições que conservam animais selvagens em cativeiro em 27 estados norte-americanos [3]. Isso tem sido feito de forma relativamente lenta, pois as autorizações para uso considerado experimental dessa vacina têm sido dadas caso a caso, mas já há várias matérias em jornais e *sites* noticiando a vacinação de animais em zoos por todo o país. Mais de 100 espécies de mamíferos já foram ou deverão ser vacinadas, até mesmo morcegos.

Nos Estados Unidos não tem faltado vacina contra Covid, assim, em tese, todos os funcionários de zoológicos e santuários que têm contato com os animais devem ter sido vacinados, ou tiveram oportunidade para tal. Mas os administradores dessas instituições estão preocupados com a reabertura de visitas para a população, já que muitas pessoas não se vacinaram, com a suspensão das orientações para prática de distanciamento social e uso de máscaras, e com a variante Delta, que hoje é a dominante naquele país.

A vacina da Zoetis, que começou a ser desenvolvida em fevereiro de 2020, quando se teve notícia de um primeiro isolamento do SARS-CoV-2 em um cão em Hong Kong, é uma vacina de subunidade proteica, mesma plataforma da vacina para uso humano da Novavax, que ainda não foi aprovada para uso emergencial [3]. No zoológico de San Diego, 266 animais haviam recebido pelo menos uma dose da vacina até meados de agosto. Tanto lá como no zoo de Oakland, que foram os primeiros a vacinar seus animais, não foram observadas reações adversas à vacina. Exceto se considerarmos como adversas as reações de movimentos antivacina – sim, também há influenciadores antivacinas veterinárias! –, que têm feito bastante ruído nas redes sociais.

No que diz respeito aos primatas, em matéria publicada na revista *Science* dedicada à introdução da vacina da Zoetis em um santuário de chimpanzés no estado da Geórgia, a preocupação com chimpanzés, gorilas, orangotangos e bonobos é que todos eles têm, como os humanos, versões do receptor ECA-2, ao qual o SARS-CoV-2 se liga para iniciar sua infecção [4]. Por sua evidente susceptibilidade ao novo coronavírus há uma grande preocupação com a segurança desses animais, o que justifica as medidas adotadas desde o início da pandemia para a proteção desses grandes símios, com o uso de máscaras, luvas e outros equipamentos de proteção individual pelos cuidadores, e restrição do acesso de pessoas a esses animais. E, hoje, o interesse na sua imunização mesmo com o uso de uma vacina contra a COVID-19 ainda considerada experimental.

REFERÊNCIAS

[1] Mohan R. Zoo in Chennai loses two lions to Covid-19 but nurses 13 others back to health. *The Straits Times*. 2021 set. 2. Disponível em: <https://www.straitstimes.com/asia/south-asia/zoo-in-chennai-loses-two-lions-to-covid-19-but-nurses-13-others-back-to-health>.

[2] Daly N. Bears, baboons, tigers are getting COVID vaccines at zoos across the U.S. *National Geographic*. 2021 ago. 20. Disponível em: <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/bears-baboons-tigers-are-getting-covid-vaccines-at-zoos-across-the-us>.

[3] Zoetis. Zoetis donates COVID-19 vaccines to help support the health of zoo animals. Press release. 2021 jul. 2. Disponível em: <https://news.zoetis.com/press-releases/press-release-details/2021/Zoetis-Donates-COVID-19-Vaccines-to-Help-Support-the-Health-of-Zoo-Animals/default.aspx>.

[4] Viveros A. U.S. chimp sanctuary is poised to give its primates a COVID-19 vaccine—will others follow its lead? *Science*. 2021 ago 13. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2021/08/us-chimp-sanctuary-poised-give-its-primates-covid-19-vaccine-will-others-follow-its>.

159. NOVO CORONAVÍRUS NÃO ENCONTRADO EM SUPERFÍCIES DE MERCEARIAS NO CANADÁ DURANTE ONDA DE COVID-19

Enviado em 07/10/2021

Quando começou a pandemia de COVID-19, várias das medidas tomadas e orientações dadas pelas autoridades de saúde em reação a ela – confinamento (*lockdown*), isolamento social e, um pouco mais tarde, uso de máscaras – encontraram pelo menos algum grau de resistência por parte das pessoas em boa parte do mundo. O grande “sucesso” no combate à pandemia, pelo menos no caso do Brasil, foi a adoção, ampla, geral e irrestrita – como no passado se pleiteou que fosse a anistia – do álcool para se passar nas mãos e nas superfícies de mesas, balcões e objetos. Nas compras de supermercado, por exemplo. Antes de surgirem vacinas contra a Covid, quando havia um esforço em várias cidades para se manter abertos restaurantes, o grande cartão de visitas da maioria desses estabelecimentos era a frequente limpeza da superfície das mesas e abundante disponibilização de álcool em gel para os fregueses, com menor atenção sendo dada à ventilação do local, que é variável fundamental nas doenças de transmissão respiratória, como a Covid.

Mas qual a real importância da limpeza de superfícies para prevenir a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2)? Que impacto ela pode ter se for feita de forma constante? Um grupo de pesquisadores da Universidade de Guelph, no Canadá, tendo como ponto de partida o fato de que as informações sobre a presença e sobrevivência do SARS-CoV-2 em superfícies na vida real são muito limitadas, se propuseram a determinar a presença desse vírus em superfícies em mercearias e outros locais de vendas de alimentos no varejo, e assim avaliar seu papel potencial na transmissão da COVID-19. Esse trabalho foi recém publicado na revista *Current Research in Food Science* e apresentado de forma mais resumida em um *site* de divulgação científica [1, 2].

Durante a segunda onda de COVID-19, no período de um mês, foram colhidas 957 amostras, duas vezes por semana, em estabelecimentos de venda de alimentos no varejo na província de Ontário, no Canadá. Todos esses estabelecimentos seguiam protocolos do Ministério da Saúde provincial quanto a medidas de sanitização, tanto funcionários como clientes deviam usar máscaras no local, e funcionários que manipulavam comida eram obrigados a usar luvas. Superfícies frequentemente tocadas (*high-touch surfaces*) foram identificadas em quatro zonas dentro de cada estabelecimento: estações de pagamento, balcões de vendas de frios (o que os autores chamam de *deli*, no sentido dado à palavra no Canadá), seções de comida refrigerada, e carrinhos e cestas para transporte das compras. Nessas superfícies foram colhidas as amostras, por *swabs*, depois examinadas por RT-PCR para o SARS-CoV-2. Essas amostras foram colhidas em horários diversos, inclusive antes e ao final do dia de trabalho. Todas as amostras colhidas, nesses diferentes locais, em dias e horários diversos, foram negativas, ou seja, os valores estiveram abaixo do limite de detecção do método, que foi validado por testes de controle.

Os resultados desse estudo sugerem que o risco de exposição ao SARS-CoV-2 em superfícies frequentemente tocadas nesse tipo de estabelecimento é baixo. Isso está, possivelmente, relacionado a um bom trabalho de sanitização e adesão aos protocolos realizado pelos funcionários e clientes. Os autores concluem que seus resultados sugerem que a transmissão do SARS-CoV-2 por fômites é improvável quando medidas de limpeza e precauções são adotadas e mantidas com rigor.

REFERÊNCIAS

[1] Singh M, Sadat A, Abdi R, Colaruotolo LA, Francavilla A, Petker K, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 on surfaces in food retailers in Ontario. *Current Research in Food Science (Online)*. 2021;4:598-602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.08.009>.

[2] Singh M, Goodridge L, Corradini MG, Hanner R, Newmaster S. Testing high-touch surfaces in grocery stores for COVID-19. *The Conversation*. 2021 out 4. Disponível em: <https://theconversation.com/testing-high-touch-surfaces-in-grocery-stores-for-covid-19-155648>.

160. SÃO COMUNS REAÇÕES CUTÂNEAS ÀS VACINAS CONTRA COVID-19 DE PLATAFORMA DE RNA MENSAGEIRO?

Enviado em 08/10/2021

Com a aprovação do uso emergencial de várias vacinas contra a COVID-19, e sua utilização em massa por todo o mundo, acumulam-se relatos de eventos adversos a elas. Não é de se estranhar, considerando-se que até o dia 6 de outubro mais de 6,3 bilhões de doses de vacina já haviam sido aplicadas, segundo a Organização Mundial da Saúde (<https://covid19.who.int/>). É importante que eventos adversos pós-vacinação sejam notificados, investigados, e informações sobre sua frequência, gravidade, e sobre grupos de pessoas mais suscetíveis a eles (por exemplo, sexo e faixa etária) sejam computados, para que o perfil de segurança de cada vacina seja cada vez mais bem conhecido.

Manifestações como prurido, urticária e angioedema, que acometem a pele e/ou mucosas são observadas com muitas vacinas, e são reações adversas de mecanismo fisiopatológico conhecido e de relação causal comprovada com esses imunizantes. Sua frequência é estimada, inicialmente, pela sua ocorrência durante os estudos de fase clínica pré-aprovação (para registro ou, no caso das vacinas contra a Covid, para uso emergencial). Informações mais completas, porém, só serão obtidas após sua utilização em larga escala e em diferentes populações.

A incidência dessas reações, e sua eventual recorrência após uma segunda dose da vacina foi estudada em profissionais empregados no Mass General Brigham, uma rede de médicos e de hospitais de Boston, nos Estados Unidos, que foram vacinados com uma das duas vacinas contra COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro aprovadas naquele país, a da Pfizer-BioNTech e a da Moderna [1]. As pessoas vacinadas forneceram informações por 3 dias após cada dose de vacina, tendo tido a opção de usar vários meios para esse fim, como e-mails e mensagens de texto. As reações de interesse dos investigadores incluíam erupções cutâneas (*rash*), prurido (fora do local da injeção), urticária – que os autores computaram separadamente de erupção cutânea –, e/ou edema de lábios, língua, olhos ou face.

A coorte estudada foi de 49.197 pessoas, 25% das quais receberam a vacina da Pfizer, e 75% a da Moderna. Delas, 40.640 (83%) forneceram informações sobre sintomas apresentados após a primeira dose da vacina. A média de idade das que deram essas informações foi de 41 anos (desvio padrão de 14). Após a primeira dose da vacina 776 indivíduos relataram alguma reação cutânea, que foram mais comuns em mulheres (85% vs. 15%) e em pessoas de cor branca (62%) – a frequência em asiáticos e negros foi de, respectivamente, 12% e 7%. Mais de um terço dessas pessoas eram médicos ou trabalhavam na área de enfermagem.

Reações cutâneas foram relatadas por 1,9% dos vacinados (1,4% e 2,1% dos que receberam a vacina da Pfizer e da Moderna, respectivamente), tendo erupção cutânea e prurido sido as mais frequentes (1,5%, sendo 1,2% e 1,6%, respectivamente, dos que receberam as vacinas da Pfizer e da Moderna). Dessas 776 pessoas, 609 relataram recorrência da reação cutânea após a segunda dose da vacina.

De 33.939 pessoas, 765 (2,3%) apresentaram reação cutânea pela primeira vez após a segunda dose da vacina (1,4% e 2,6% dos que receberam as vacinas da Pfizer e da Moderna respectivamente). Mais uma vez, erupção cutânea ou prurido foram as reações mais comumente relatadas.

Os autores reconhecem como uma limitação de seu estudo o fato de as informações terem sido fornecidas pelos participantes, o que poderia levar a dúvidas quanto à sua qualidade. O fato de

uma porcentagem alta delas ter vindo de médicos e enfermeiros sugere, por outro lado, que elas sejam confiáveis. O fato de o tempo de observação ter sido restrito a 3 dias após cada dose da vacina não permitiu que fossem registradas reações cutâneas tardias.

Reações cutâneas por si só não contraindicam a revacinação, ao contrário do que acontece com a anafilaxia. Os achados desse estudo são importantes por mostrarem que são reações pouco frequentes à imunização com as vacinas da Pfizer e da Moderna. São reações em geral benignas e autolimitadas, e não necessitam encaminhamento para dermatologistas ou alergistas. Não obstante, é esperado que elas aconteçam. Elas devem ser observadas na prática por profissionais de saúde envolvidos nos programas de vacinação, que podem desempenhar um papel importante em tranquilizar as pessoas vacinadas que apresentarem essas reações e seus familiares, diminuindo assim o possível impacto dessas reações na hesitação vacinal.

REFERÊNCIA

[1] Robinson LB, Xiaoqing Fu, Hashimoto D, Wickner P, Shenoy ES, Landman AB, *et al.* Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. *JAMA Dermatol (Online)*. 2021 jun. 23;157(8): 1000-1002. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.2114.

161. OS RISCOS DE ADQUIRIR COVID-19 E MORRER POR ISSO FORAM MAIS ALTOS NOS PRESOS DO QUE NA POPULAÇÃO GERAL DOS ESTADOS UNIDOS NO PRIMEIRO ANO DA PANDEMIA

Enviado em 13/10/2021

Unidades prisionais, por todo o mundo, pior aqui, um pouco melhor (ou, menos pior) ali, costumam ser locais onde existe aglomeração de pessoas, má ventilação, portadores de doenças crônicas e doenças transmissíveis. São, enfim, lugares insalubres. A incidência e prevalência de doenças de transmissão respiratória na população prisional costumam ser mais altas do que na população geral, e a ocorrência de surtos por algumas delas pode ter sérias consequências em termos de hospitalizações e mortes dos presos. Por isso, a pandemia de COVID-19 desde o início causou preocupações quanto às suas possíveis consequências quando atingisse o sistema prisional.

Um grupo de investigadores norte-americanos acaba de publicar um balanço dos casos de COVID-19 observados em prisões federais e estaduais no primeiro ano da pandemia nos Estados Unidos, compreendendo o período de 5 de abril de 2020 a 3 de abril de 2021 [1]. Eles obtiveram dados sobre número de casos e de mortes por COVID-19 nos presos dos 50 sistemas prisionais estaduais – os Estados Unidos têm 50 estados – e do Escritório Federal de Prisões para esse período. As fontes foram os *websites* dos departamentos responsáveis e, como fonte suplementar, foram usados dados coletados pelo Projeto Marshall (organização jornalística sem fins lucrativos que tem como foco a justiça criminal nos Estados Unidos) e pela Associated Press. Para o denominador (população carcerária) foi feita uma estimativa baseada na interpolação linear dos dados fornecidos para quatro dias do ano (em janeiro, julho e dezembro de 2020, e março de 2021) pelo Instituto Vera de Justiça (organização norte-americana independente, sem fins lucrativos, de política e pesquisa). Para comparação foram obtidos os números de casos e mortes nos Estados Unidos fornecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), e dados populacionais para 2019 obtidos do Escritório do Censo dos Estados Unidos.

Até 3 de abril de 2021 foram relatados 394.066 casos de COVID-19 e 2.555 óbitos por COVID-19 na população carcerária dos Estados Unidos. A taxa de incidência cumulativa de COVID-19 (ou infecção pelo SARS-CoV-2) por 100.000 pessoas foi calculada em 30.780 para a população prisional e 9.350 para a população norte-americana, o que leva a uma razão de incidência cumulativa entre elas de 3,3. A taxa de mortalidade padronizada por COVID-19 por 100.000 pessoas foi de 199,6 na população prisional e de 80,9 na população americana, de forma que a razão de taxas de mortalidade padronizada entre o sistema prisional americano e os Estados Unidos foi de 2,5.

A incidência de COVID-19 e a taxa de mortalidade padronizada por essa doença foram significativamente mais altas na população prisional norte-americana do que na população geral dos Estados Unidos no primeiro ano de pandemia. A qualidade dos dados utilizados nesse estudo pode ter levado a algum viés nas estimativas em consequência à possível subnotificação de casos, atraso nas notificações, e diferenças de testagem entre a população prisional e a população geral norte-americana. No primeiro ano da pandemia não circulava ainda, nos Estados Unidos, a variante Delta, de maior transmissibilidade. Os autores chamam a atenção para que os achados sugerem que medidas como a vacinação, o desencarceramento, e a vigilância da COVID-19 no sistema prisional norte-americano devem ser mantidas enquanto continuar a pandemia.

REFERÊNCIA

[1] Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 incidence and mortality in federal and state prisons compared with the US population April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA*. 2021 out. 6. DOI:10.1001/jama.2021.17575.

162. USO DE MÁSCARAS PARA PROTEÇÃO CONTRA A COVID-19: BALANÇO APÓS QUASE DOIS ANOS DE PANDEMIA

Enviado em 13/10/2021

A importância do uso de máscaras pelas pessoas comuns no dia a dia para dificultar a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) demorou a ser reconhecida no início da pandemia de COVID-19. A própria Organização Mundial da Saúde (OMS), temendo a falta desse insumo para os profissionais de saúde, só tardiamente passou a recomendar o seu uso. À medida que o tempo foi passando, o papel protetor das máscaras usadas pela população geral foi sendo demonstrado por estudos científicos, recomendado pela grande maioria das autoridades de saúde, e adotado na prática por grande parte das pessoas. Também se demonstrou que a transmissão do SARS-CoV-2 não se dá apenas por gotículas eliminadas pela tosse e fala por pessoas infectadas, mas também por aerossóis, informação importante para a escolha do tipo de máscara. Permanecem, porém, muitas dúvidas de ordem prática, que são discutidas por Tanya Lewis, em artigo publicado na revista *Scientific American* [1].

As máscaras podem ser classificadas em respiradores, máscaras cirúrgicas e máscaras artesanais, feitas de tecido. Os respiradores são máscaras de alta filtração que incluem as chamadas N95 (classificação norte-americana), PFF2 (europeia), KN95 (chinesa), e KF94 (sul-coreana). Máscaras deste tipo, que são as que conferem melhor proteção e são utilizadas em serviços de saúde para procedimentos como intubação orotraqueal e broncoscopia, no qual o profissional de saúde entra em contato direto com aerossóis dos pacientes, e que se temia que faltassem no início da pandemia, hoje estão disponíveis no mercado em muitos países. Embora muitos especialistas favoreçam o uso preferencial deste tipo de máscara para uso em ambientes fechados e mal ventilados, em parte pelo fato de que a variante Delta do SARS-CoV-2, mais transmissível, é hoje a predominante no mundo, várias autoridades de saúde ainda relutam em fazer essa recomendação. Isso talvez pelo temor de criar uma demanda que não possa ser atendida em suas jurisdições, pelo custo adicional que isso poderia acarretar, e para não desencorajar o uso dos outros tipos de máscaras.

Lewis chama atenção para o fato de que a efetividade de uma máscara depende de sua capacidade de filtração, de ela estar bem ajustada no rosto, e de ser confortável. As máscaras N95 e equivalentes filtram pelo menos 95 por cento das partículas, mas para funcionar é indispensável que estejam bem ajustadas. Por bem ajustada entende-se que fique bem confortável contra a face e sobre o queixo, sem deixar espaços em torno do nariz ou da boca. É imprescindível que as máscaras sejam confortáveis, pois sem essa característica ninguém as tolerará por muito tempo.

A autora menciona em seu artigo um engenheiro mecânico, Aaron Collins, conhecido como *Mask Nerd*, que produz uma série de vídeos (<https://www.youtube.com/watch?v=VjjmsRml4ww>), em que ele faz vários testes e avaliações de máscaras de alta filtração de vários fabricantes. Lewis destaca um vídeo de cerca de 14 minutos (<https://www.youtube.com/watch?v=WE5Uo3F2TdU>) em que os principais achados de Collins estariam resumidos. Os vídeos são em inglês, com legendas na mesma língua, voltados para produtos comercializados nos Estados Unidos. Para brasileiros, provavelmente uma boa pedida para outros *nerds* das máscaras.

Um ponto interessante do artigo de Lewis é sobre o uso de máscaras de alta filtração em crianças. Ela lembra que essas podem ser importantes, particularmente para as crianças que ainda não podem ser vacinadas por serem muito jovens. Segundo a autora não há padrão de máscara-

ras N95 para crianças, mas há, no mercado americano, diversas marcas de máscaras KN95 e KF94 para elas, que são desenhadas para faces pequenas, são fáceis de se usar e que, aparentemente, são bem toleradas pelas crianças.

Também é importante aprender, pela leitura do artigo, que 60% das máscaras KN95 disponíveis nos Estados Unidos são falsificados, informação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de lá. O artigo cita fontes ditas confiáveis de máscaras KN95 e N95 nos Estados Unidos, que custam, respectivamente, 1 e 4 dólares americanos cada.

De acordo com Lewis, máscaras de alta filtração são consideradas descartáveis, mas há vários pareceres de especialistas no sentido de que elas podem ser usadas muitas vezes, segundo alguns até que estejam visivelmente danificadas ou sujas. De acordo com o já citado *Mask Nerd Collins*, elas podem ser usadas por até 40 horas sem perda de sua eficácia de filtração.

Uma outra dúvida interessante discutida pela autora é a do possível benefício de se usar uma máscara de tecido sobre uma máscara cirúrgica. Essa combinação soma a efetiva filtração que se consegue com a máscara cirúrgica com o ajuste à face que se obtém com uma máscara de tecido. O CDC recomenda o seu uso, que foi validado pelo consultor Collins.

Apesar de seu artigo ter um evidente viés para o uso de máscaras de alta filtração, Lewis reconhece que nem todos os especialistas acreditam que máscaras de alta filtração são necessárias para todo o mundo. Ela cita uma delas que considera as máscaras cirúrgicas como a opção mais conveniente e, também, a mais limpa, desde que descartada após o seu uso. Lewis não discute em seu artigo a possibilidade de se lavar máscaras cirúrgicas para reuso pelas pessoas em geral – não por profissionais de saúde em seu trabalho –, que é defendida por alguns. Essa especialista também considera aceitável o uso de máscaras de tecido, desde que tenham três camadas.

Por fim, o artigo aborda a questão do uso de máscaras por pessoas com barba ou bigode. De uma maneira geral, quanto mais longos um ou outro, menos efetivo se espera que seja o uso de máscaras, pela dificuldade de se ajustar a máscara à face. A autora cita uma página do *sítio web* do CDC que representa graficamente 34 tipos de barba, bigode e combinações, e orienta se eles são ou não apropriados quando se considera a necessidade do uso de máscaras (*Facial hairstyles and filtering facepiece respirators*; <https://www.cdc.gov/niosh/npptl/pdfs/facialhairstylesandfilteringfacepiecerespirators.pdf>).

REFERÊNCIA

[1] Lewis T. Why we need to upgrade our face masks – and where to get them. *Scientific American*. 2021 set. 30. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/why-we-need-to-upgrade-our-face-masks-and-where-to-get-them/>.

163. IVERMECTINA E COVID-19 NA PERSPECTIVA DE UM CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS NORTE-AMERICANO

Enviado em 04/11/2021

O uso *off label*, ou seja, não aprovado por agências reguladoras, de diversos medicamentos disponíveis no mercado para outras indicações terapêuticas tem sido observado mundialmente para o tratamento ou prevenção da COVID-19. No Brasil, um desses medicamentos é a ivermectina, que é aprovada para o tratamento de algumas doenças parasitárias e infestações como a pediculose (piolhos) e a escabiose (sarna). A justificativa utilizada pelos proponentes do uso de ivermectina na prevenção e tratamento da COVID-19 tem sido a evidência de que ela inibe a replicação do novo coronavírus (SARS-CoV-2) *in vitro*, ou seja, em laboratório. Além disso, existe a crença de que se trata de um medicamento seguro. A ausência de comprovação da eficácia da ivermectina para tratamento da Covid em ensaios clínicos controlados não parece suficiente para demover os promotores de seu uso.

Problema semelhante com o uso (e abuso) da ivermectina para tratar ou prevenir a Covid tem sido enfrentado nos Estados Unidos, com o agravante de que lá, por questões de acesso a ela, tem se observado o uso de preparações comercializadas para uso veterinário, o que propicia a exposição de pessoas a doses mais elevadas do que as indicadas para uso humano para as indicações aprovadas.

Embora a ivermectina seja, de fato, considerada um fármaco com bom perfil de segurança, e esteja já há décadas no mercado, ela não é isenta de efeitos adversos, que podem ser mais frequentes – e graves – quando utilizada em doses mais elevadas e por tempo prolongado. Uma fonte importante sobre a ocorrência de casos de efeitos indesejáveis de medicamentos são os centros de informação toxicológica, como são conhecidos no Brasil, e que são chamados de *poison centers* em outros países. Por isso é interessante conhecer a experiência de um desses centros, do estado de Oregon, nos Estados Unidos, relatada como carta ao editor do *New England Journal of Medicine* [1].

Segundo os autores, ligados a uma universidade local, o número de prescrições de ivermectina para uso humano nos Estados Unidos depois da pandemia aumentou em 24 vezes quando comparado ao período pré-pandêmico, e o aumento dessas prescrições de 4 vezes em agosto de 2021 em comparação com o mês anterior sugere que o uso da ivermectina está mesmo em ascensão por lá.

No *Poison Center* do Oregon, que fornece informações à distância sobre envenenamentos para o público em geral, e orientação para profissionais de saúde sobre o tratamento de casos de intoxicação por medicamentos e de envenenamentos para os estados do Oregon e do Alaska e para Guam (território norte-americano na Micronésia), notou-se um recente aumento de chamadas a respeito de exposição à ivermectina, sem que o número de intoxicações em geral tivesse alterado. Os autores da carta ao editor relatam a experiência daquele centro em agosto de 2021, que consistiu em 21 casos.

Essas pessoas tinham entre 20 e 81 anos de idade, mas a maioria delas era composta por idosos (mediana de idade de 64 anos); 11 eram do sexo masculino. Entre elas, 11 tomaram ivermectina como profilaxia da COVID-19, enquanto as demais o fizeram para tratamento de sintomas da doença. A maioria delas (17) comprou formulações para uso veterinário, enquanto

3 receberam prescrições por médico ou veterinário, e em um caso essa informação não foi obtida. Na maioria dos casos os sintomas surgiram dentro de duas horas após a dose inicial de ivermectina, mas em seis pessoas eles foram aparecendo ao longo de diversos dias ou mesmo semanas após o início do uso do fármaco. É citado apenas um caso de uma pessoa que referia o uso concomitante de vitamina D, também com intuito preventivo contra a Covid. As doses de produtos veterinários utilizados variaram entre 6,8 mg e 125 mg de pomada a 1,87%, e de 20 a 50 mg de solução a 1%, enquanto comprimidos de 21 mg para uso humano foram usados duas vezes por semana para prevenção da Covid.

Dessas 21 pessoas, seis foram hospitalizadas por efeitos tóxicos atribuídos à ivermectina – todos a estavam utilizando para fim profilático, inclusive as três que haviam recebido prescrição –, quatro delas necessitaram passagem por unidade de terapia intensiva, e todas sobreviveram. As manifestações clínicas dos pacientes hospitalizados foram de distúrbios gastrointestinais em quatro casos, confusão em três, ataxia (incoordenação de movimentos) e fraqueza em dois, hipotensão em dois, e convulsões em um. Os casos não internados tiveram sintomas digestivos, tontura, confusão, alterações visuais, ou erupção cutânea.

Embora seja de se esperar que casos que chegam a demandar orientação de centros de informação toxicológica sejam mais graves e não representativos da experiência de quem se expõe à ivermectina, é importante que se tenha conhecimento de que o uso desse antiparasitário não é isento de efeitos indesejáveis, como apregoam os defensores de seu uso – de eficácia não comprovada – na Covid.

A *Food and Drug Administration* (FDA), que é o órgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos – papel equivalente ao da Anvisa, no Brasil –, desaconselha explicitamente o uso da ivermectina para a prevenção e tratamento da Covid, chamando a atenção não só para os riscos relacionados à sua superdosagem – maiores quando se usam preparações para uso veterinário –, mas também para a sua possível interação com outros medicamentos, como é o caso dos anticoagulantes [2].

REFERÊNCIAS

[1] Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic effects from ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. *N Engl J Med (Online)*. 2021 out. 20. DOI: 10.1056/NEJMc2114907.

[2] Food and Drug Administration. Why you should not use ivermectin to treat or prevent COVID-19. 2021 mar. 9. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>.

164. QUAL O RISCO DE VOCÊ SE INFECTAR PELO NOVO CORONAVÍRUS SE TIVER CONTATO COM ALGUÉM NÃO VACINADO?

Enviado em 04/11/2021

As vacinas contra a COVID-19 vêm mostrando grande impacto na diminuição de casos dessa doença, particularmente os mais graves, que requerem hospitalização, e os fatais. Isso é nítido nos países onde a cobertura vacinal excede os 50 por cento, como é o caso do Brasil, mas não parece suficiente para convencer uma porcentagem de pessoas, que varia de país a país, e que ou não está convencida de que os benefícios da vacinação ultrapassam os seus potenciais riscos, ou que simplesmente é contra as vacinas. Convencer os do contra pode ser uma missão impossível, mas há espaço para se argumentar com os que hesitam tomar a vacina.

Se há pessoas que poderiam ser vacinadas e não o fizeram ainda porque têm dúvidas se as vacinas de fato funcionam e são seguras, vários argumentos podem ser utilizados para convencê-las, mas dizer isso é mais fácil do que fazer e ter sucesso. Saber convencer passa por utilizar argumentos de impacto e de fácil compreensão. Embora não seja exatamente este o foco de seu artigo, dois cientistas australianos, da Universidade de Melbourne, fornecem alguns argumentos que podem ser úteis para explicar os benefícios de se vacinar contra a Covid [1]. Não será discutida aqui a questão dos riscos.

Baker e Robinson, os autores do artigo, discutem a quantificação do risco de se adquirir Covid de alguém não vacinado. Eles partem de dados recentes do Departamento de Saúde do estado de Victoria, onde fica Melbourne, onde o risco de se adquirir Covid foi 10 vezes maior entre os não vacinados do que entre os vacinados. Uma outra informação importante, esta não conhecida pela maioria das pessoas, é de que as pessoas vacinadas transmitem menos o novo coronavírus (SARS-CoV-2) mesmo quando infectadas por ele, uma redução que para fins de cálculo eles colocaram em 50%, embora possa ser maior, dependendo da vacina.

Os riscos de exposição entre vacinados e não vacinados são apresentados pelos autores de forma relativa, já que como a prevalência da COVID-19 varia ao longo do tempo, é muito difícil trabalhar com riscos absolutos. Assim sendo, eles calculam que o risco de uma pessoa vacinada adquirir o novo vírus por contato com uma outra pessoa vacinada (que tem alguma probabilidade de estar infectada e de transmitir a infecção) é 20 vezes menor do que se o contato for com alguém não vacinado. Isso porque os vacinados, como informado acima, têm um risco 10 vezes menor de se infectar e, duas vezes menor de transmitir o vírus caso estejam infectados. É claro que isso é uma simplificação, pois o número exato depende do tipo de vacina utilizada e de quando foi feita a vacinação, entre outros fatores, mas dá uma boa ideia da ordem de grandeza do risco relativo em questão.

No artigo a discussão se estende para a questão da interação entre pessoas vacinadas e não vacinadas. Baker e Robinson dão os exemplos de restaurantes e escritórios que exigem que quem lá trabalhe ou frequente esteja vacinado, o que dá um nível de segurança quanto à transmissão do SARS-CoV-2 muito maior para cada pessoa individualmente, pois o risco de haver alguém infectado no local é reduzido quando comparado a lugares onde não existe tal restrição e, se houver alguém infectado, o risco de transmissão é muito menor, como já vimos.

O fato de que apenas pessoas de 12 anos de idade ou mais podem ser vacinadas contra a COVID-19 na Austrália – algumas vacinas já têm autorização para uso em crianças mais jovens

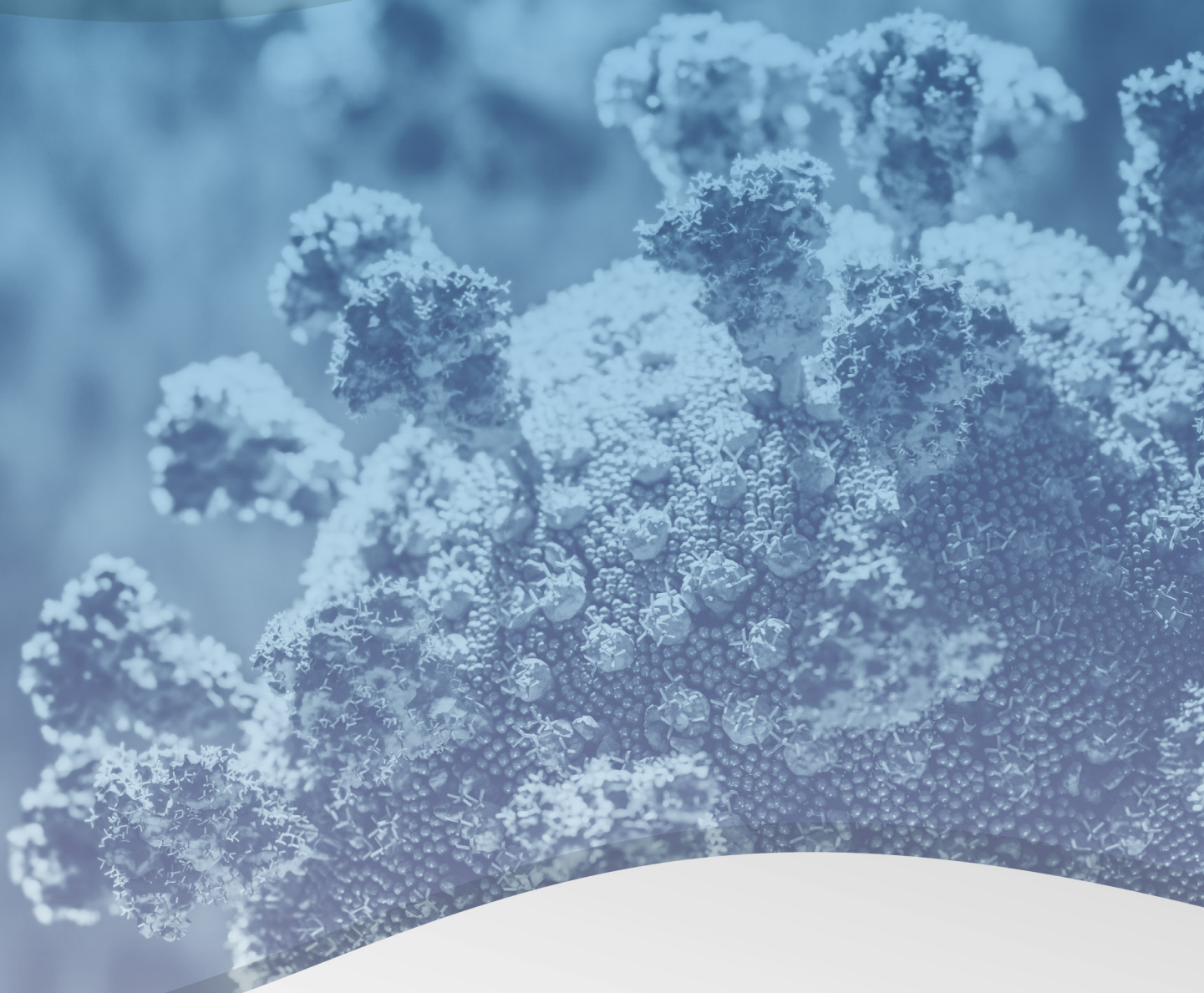
em outros países – é mencionado pelos autores, assim como o fato de que pessoas com imunodepressão de diversas causas não conseguem atingir o mesmo nível de proteção em resposta à vacina em comparação a quem não tem esse problema. A questão das crianças, embora também haja alguma polêmica a respeito, deve ser solucionada pela aprovação de pelo menos algumas vacinas contra a Covid para uso pediátrico. Melhores estratégias para a imunização de imunodeprimidos estão sendo procuradas envolvendo, pelo menos por enquanto, a recomendação de doses de reforço da vacina. Vacinas de segunda geração, ainda em desenvolvimento, poderão ser mais indicadas para essa população.

De qualquer forma o mesmo argumento apresentado acima poderá ser usado para convencer as pessoas que têm dúvidas em vacinar suas crianças, muito embora a magnitude do risco relativo possa não ser a mesma para essa faixa etária.

REFERÊNCIA

[1] Baker C, Robinson A. Your unvaccinated friend is roughly 20 times more likely to give you COVID. *The Conversation*. 2021 out. 27. Disponível em: <https://theconversation.com/your-unvaccinated-friend-is-roughly-20-times-more-likely-to-give-you-covid-170448>.

ÍNDICE REMISSIVO



ÍNDICE REMISSIVO

(por número do texto)

A

Abate 52,94
Abdala 156
Abortamento 139
Abraço 55
ACE2 24,69,78,83,117
Acidente doméstico 65
ACTIV-6 126
Acurácia 33
Adaptação 98
Adenovírus 10,49,138
Adenovírus 5 49
Adenovírus 26 49
Adjuvante 118
Adolescente 42,77,156
Aerossol 7,62,68,75,136,162
África do Sul 14,80,101,148
Agente carcerário 157
Agente penitenciário 8,22,40,
Ageusia 83
Aglomeracão 141
AIDS 76
Álcool em gel 70,71,80,106,138
Aleitamento materno 43,85
Alfacoronavírus 4,60
Alopécia androgenética 29
Anafilaxia 116
Andrógeno 29
AnGes 150
Anestesista 57
Animal de companhia 133,134
Animal de estimacão 133
Animal de produçao 134
Animal silvestre 134
Anmat 96
Anos de vida perdidos 103
Anos potenciais de vida perdidos 103

Anosmia 18,83
Anticoagulante 5
Anticorpo 13,19,45,85
Anticorpo de domínio único 69
Anticorpo heterólogo 92
Anticorpo monoclonal 126,140
Anticorpo neutralizante 127,149,153
Anticorpo secretor 85
Anticorpos de galinha 92
Antifúngico 124
Antena 151
Antígeno 135
Antisséptico à base de álcool 106
Antivacina 151,158
Anvisa 96
Aplicativo 91,93,122
Ar condicionado 31,75
Argentina 96
ART 128
Artesunato 144
AstraZeneca 40,100,108,115,125,128,149
Atençao psiquiátrica 53
Autoteste 44
Autoisolamento 14
Azitromicina 16,126

B

B.1.1.28.1 64
B.1.1.7 64,101,108,117,120,131
B.1.351 64,117,131
B.1.617.2 117
Bacteremia 119
Bafômetro 114
Bamlanivimabe 140
Bangladesh 155
Barba 162
Baricitinibe 126

Barreira de Plexiglas 143
BCG 66
Beijing Institute of Biological Products 10,118
Betacoronavírus 4,60
Bharat Biotech 118
Bigode 162
BioNTech 10
Biossegurança 11
Bloqueador dos receptores da angiotensina 23
Bonobo 102,158
Bronquiolite 138
Budesonida 83,126

C

C.1.2 148
C.37 137
Cachinhos Dourados 39,153
Cadáver 99
Calculadora 58
Calvície 29
Câmara térmica 38
Canadá 44,65,100,159
CanSino Biological 10
Cão 9,102,120,123,133,134
Cão farejador 123
Capacidade de filtração 162
Carga viral 20
Careca 29
Carnivac-CoV 133,158
Casa de repouso 15,79,90
Casirivimabe/imdevimabe 140
Caso-controle 152
Catalunha 107
Causa de morte 61
CCoV 60
CD4 128
CDC 3,141,143,162
Cédula adaptativa 66
Célula inata 66
Célula B 66
Célula T 66
Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia 156
Centro de Informações Toxicológicas 163
ChAdOx1 nCoV-19 128
Chimpanzé 158
China 1,3,5,11,31,52,129
CIGB 156
Cirurgia 113
CIVD 5
Climatização 62
Cloroquina 16,17,81
CO₂ 62,75,82
Coagulopatia 5
Cobertura vacinal 141,156,157,164
Coca-Cola 135
COG-UK 101
CogTracer 91
Coinfecção 14,37
Colostro bovino 131
CombivacS 125
Com-COV 125
Comorbidade 28
Comportamento 36,51,132
Compostos orgânicos voláteis 114,123
Comunicação 84,115
Comunicador científico 115
Concerto 145
Confinamento 2,11,13,22,30,34,35,41,50,55,61,65,86,129,138
Confundimento 23
Conjuntivite 27
Contato 48,91,122,130
Contato físico 55
Contramedida 132
Coorte 152,160
Coral 6,145
Corona 100m 122
Corona Map 122
CoronaVac 105,118
Coronavírus 4,6
Corticoide 39,124,126
Costa Rica 96

Covaxin 118
COVID-19 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 163, 164
COVID-19 Genomics Consortium 101
COVID-19 prolongada 72
CPAP 88
CpG 1018 118, 149
CRCoV 60
Criança 1, 42, 44, 65, 77, 82, 89, 106, 129, 141, 143, 156, 164
Cuba 156

D

D614G 64
Deer mice 134
Deltacoronavírus 4, 60
Dengue 37, 71
Derrame pericárdico 89
Detecção de antígeno 19
Dexametasona 39, 126, 144
Diabetes 22, 28, 124
Diagnóstico 123
Diagnóstico diferencial 14
Diarreia epidêmica suína 11
Diamond Princess 7, 28, 50
Diidrotestosterona 29
Dímero D 5
Dinamarca 51, 52, 94, 101
Dispensador 106
Distanciamento social 11, 20, 62, 71, 73
DNA 63, 150
DNA polimerase 64
Doença sazonal 138

Dose infecciosa 20
Doses fracionadas 153
DPOC 82
Dromedário 4

E

EAPV 146
EAVE II 108
ECA2 24, 63, 102, 117, 139, 158
ECG 16
Efeito de colheita 34
Edifício 62, 75
Efeito fundador 101
Efetividade 95, 112, 116, 130, 139, 153, 162
Eficácia 49, 54, 56, 128, 150, 153, 156
Eletroporação 150
ELISA 19
End-tidal CO₂ 82
Endemização 52
Enoxaparina 5
Ensaio clínico 10, 16, 49, 54, 56, 66, 74, 88, 92, 96, 105, 107, 125, 126, 136, 144, 149, 152, 153, 155
Ensino à distância 44
Enzima conversora de angiotensina 2, 23, 24
EPI 15, 22, 35, 48
Epidemia 11
Epitélio nasal 83
EpiVacCorona 133
Equipamento de proteção individual 15, 22, 35
Eritroníquia 87
Erro de refração 129
Erupção cutânea 160
Escape 63
Escola 42, 44, 62, 75, 79, 143
Escócia 108
Espanha 62, 107
Especificidade 114
Espícula 63, 64, 69, 78, 83, 85, 92, 94, 96, 97, 100, 101, 116, 121, 127, 131, 137
Estados Unidos 11, 15, 33, 52, 59, 90, 103, 111, 141, 143, 157, 158, 161
Estônia 131

Estudo de desafio 74
ETCO₂ 82
Etesivumabe 140
Ética 74
Etiqueta da tosse 14
Etiquetagem 80
Evasão de imunidade 137
Evento adverso 90,107,125,146,149
Evento adverso pós-vacinação 146,160
Evento religioso 71
Evidência 136
Excesso de mortes 34,61
Expectativa de vida 34,103
Exposição 145

F

Face shield 27,47,73
Fake news 36,82,132,151,155
Falsificação 80,135
Falso positivo 135
Fármaco reciclado 81
Farmacocinética 154
Farmacodinâmica 154
Fator de risco 24
Fazenda de criação 52,94
Febre 1,38,116
Fechamento de fronteira 30,95
FECV 60
Felino 9,60,102,134
Feto 139
Filtro 75
Filtro HEPA 62,75
FIPV 60
Fômite 68
Fração F(ab)₂ 96
França 34,112
Frigorífico 35,50
Furão 9,52,102,133,134

G

Galinha 9,131

Gamacoronavírus 4,60
Gás carbônico 82
Gato 9,60,102,120,133,134
Gema 92
Genoma 63,64
GeNose C19 114
Geolocalização 122
Gestação 139
GISAID 64,101
Gorila 102,158
Gotícula 3,47,52,75,136,162
Grand Magal 71
Grávida 40,43
Gravidez 139
Gripe 67,70,138

H

Harvesting effect 34
HCoV 229E 4
HCoV-NL63 4
HCoV-OC43 4
Heparina 5
Hepatite B 25
Hepatite C 25
Hidroxicloroquina 16,17,81,107,126
Higienização 6
Hipercapnia 82
Hipertensão 22,23,28
Hiposmia 18
Hipoxemia 82
Hipóxia 12
História natural 28
HIV 14,25,76,128
HKU1 4
Hora da merenda 143
Hospedeiro intermediário 9
Hospitalização 67,75,76,108
Human challenge trial 74

I

IBV 60

Idoso 40, 90, 105, 108
IgA 85
IgG 19, 131
IgM 19
IgY 92, 131
Imatinibe 144
Imunidade celular 45, 46, 127, 138, 153
Imunidade de rebanho 3, 10
Imunidade humoral 46, 127
Imunidade inata 46
Imunidade protetora 138
Imunidade treinada 66
Imunização sequencial 125
Imunocromatografia 19, 135
Imunodepressão 124, 140
Imunodeprimido 140
Imunogenicidade 125, 128, 149, 153
Imunoterapia 104
Incidência 161
Índia 124, 150
Indicação farmacêutica 154
Individualismo 142
Indonésia 105, 114
Indústria de alimentos 24
Infliximabe 144
Infox 132
Infecção assintomática 1, 28, 50, 89, 120
Infecção bacteriana 119
Infecção prolongada 134
Influenza 8, 67, 138, 142
Inibidor da enzima conversora de angiotensina 23
Inmunova 96
Inóculo 50
Inovio Pharmaceuticals 10, 150
Insuficiência cardíaca congestiva 120
Insuficiência respiratória 88
Inteligência artificial 93
Intercambiabilidade 125
Interferon 45
Interleucina 45
Intervalo QT 16

Intervalo QTc 16
Intubação 12
Irlanda 25, 48, 132
Instituto Clodomiro Picado 96
Instituto Butantan 96, 105, 118, 130, 137
Instituto Finlay de Vacinas 156
Instituto Vital Brazil 96
Interferon 81, 126
Itália 65
Isolamento 48, 130
Isolamento social 3, 22, 138, 157
Ivermectina 81, 126, 163

J

Japão 28
Janssen 100, 115
Johnson & Johnson 100

K

K 26

L

Laboratório 63
Lavagem de mãos 11, 14, 62, 71, 80, 138
Lavagem de máscaras 143
Leão 102, 158
Leite materno 85
Leopardo da neve 102
Lesão ocular 106
Lesões ungueais 87
Linfócito T 45
Linfoma de Hodgkin 104
Linfopenia 1
Língua de sinais 110
Linhagem 148
Linhas de Beau 87
Linkage 13, 24
Lockdown 2, 3, 11, 13, 30, 41, 50, 65, 86, 129, 138
Long Covid 72
Lopinavir 81

Lopinavir-ritonavir 126

M

Malformação congênita 139

Mambisa 156

Máscara 3, 6, 20, 35, 42, 50, 58, 62, 71, 73, 82, 111, 112, 136, 138, 141, 142, 143, 157, 162

Máscara artesanal 162

Máscara caseira 6, 42, 50, 58, 143

Máscara cirúrgica 6, 47, 50, 58, 112, 143, 155, 162

Máscara cirúrgica lavada 112, 155

Máscara KF94 162

Máscara KN95 162

Máscara N95 47, 50, 57, 58, 112, 136, 162

Máscara PFF2 47, 112, 136, 143, 162

Máscara de pano 6

Medicago 100

Medicamento anti-androgênico 29

Medicamento de resgate 74

Medigen 149

Mercado 3

Mercearia 159

MERS 4, 122, 142

MERS-Cov 4

Metanálise 54

Metanol 80

Metilprednisolona 39

Microchip 151

Microchipar 151

Microsoft Excel 86

Microtrombo 5

Miocardite 32, 89, 120, 146

Miopia 129

Mitigação 59, 145

Moderna 90, 100, 125, 137, 143, 146, 153, 160

Monitoramento 79, 93, 98, 143

Monoterapia 140

Morcego 4, 63, 64, 102

Mortalidade 5, 61, 67, 113, 144, 161

Morte súbita 16

Mucormicose 124

Mucosa nasal 131

Músico 145

Mutação 64, 94, 101, 137, 140

Mycobacterium bovis 66

Mycobacterium tuberculosis 14, 66

N

Nariz eletrônico 114

National Health Service 2, 13, 39, 135

Near-source tracking 79

Neonato 43

Network for Genomic Surveillance 101, 148

Neutralização 137

Nitazoxanida 81

Noruega 51

Notícia falsa 132

Nova Zelândia 30

Novavax 100

NRP1 78

NST 79

Número básico de reprodução 26

Número de reprodução inicial 58

O

Obesidade 22, 24

Óbito 61, 67, 99, 130, 138, 161

OC43 64

Óculos 27

Odocoileus virginianus 134

Off label 16, 17

Oftalmologia 98, 106

Olfato 83, 123

Opacidades em vidro fosco 1

OMS 5, 10, 94, 95, 101, 117, 136, 143, 144, 150

Onda 51, 103

Orangotango 102, 158

Organização Mundial da Saúde 5, 6, 10, 14, 46, 94, 95, 101, 117, 136, 143, 144, 149, 150

Orquestra 145

Otorrinolaringologia 109

Oxigênio 82

Oxímetro de pulso 12

P

- P.1 64, 101, 117, 130, 131, 137
P.2 117
Padrão-ouro 7
Paguna larvata 4
Países asiáticos 136, 142
Países Baixos 52, 94
Países ocidentais 136, 142
Panagem 69
Pandemia 10, 21, 22, 30, 34, 41, 44, 48, 51, 53, 55, 59, 62, 71, 76, 80, 81, 91, 93, 95, 98, 101, 106, 129, 130, 136, 142, 143, 156, 161, 162
Pangolim 63, 64
Panning 69
Paralisia de Bell 152
Paralisia facial periférica 152
Parâmetro de dispersão 26
Parosmia 83
Parto prematuro 41, 139
PCR 18
Pediatria 106
PEDV 60
Percepção de risco 115, 152
Perda de audição 109
Perda de audição neurossensorial 109
Perda do olfato 18, 83
Perda do paladar 83
Peregrinação 71
Pericárdio 89
Pericardite 89, 146
Peritonite infecciosa felina 60
Peromyscus maniculatus 134
Peru 137
Pessoa privada de liberdade 8
Pfizer 10, 90, 125, 130, 137, 141, 143, 146, 152, 153, 160
Pfizer/BioNTech 100, 157
Placenta 131
Planilha eletrônica 86
Plasma de convalescentes 54, 140
Plasmídeo 150
Plataforma 10, 49, 100, 118, 146, 150
Pneumocystis jirovecii 76
Pneumonia 1
Pobreza 14
Polietilenoglicol 116
População carcerária 40
Porco 9, 11
Porta de entrada 27, 78
Portador assintomático 44
Pós-graduando 105
Posição prona 12
Prédio 62, 75
Prednisona 39
Preso 8, 48, 161
Pressão parcial de oxigênio 12
Pressão intraocular 98
Prevalência 18, 129
Prevenção 69, 70, 80, 131
Primata não-humano 102
Princípio da precaução 6, 68
Princípio de Pareto 26
PRINCIPLE 126
Priorização 157
Prisão 157
Privacidade 122
Procalcitonina 119
Produto sanitizante 80
Produtos de degradação da fibrina 5
Profilaxia pós-exposição 107
Profissional de saúde 6, 22, 40, 49, 90
Projeto Viana Vacinada 153
Promoção 136
Propiolactona 118
Propriedade intelectual 154
Proteção 116, 157, 162
Proteção de dados 122
Proteína C reativa 119
Proteína N 97
Proteína S 64, 69, 78, 83, 85, 92, 94, 96, 97, 100, 101, 116, 117, 121, 127, 131, 137, 148, 150
Proteínas recombinantes 100
Protetor facial 27, 47
Prurido 160

Psicoterapia 53
PT Bio Farma (Persero) 105
Public Health England 86

Q

Qualidade do ar 62
Quarentena 3,48
Quebec 65
Quimioestesia 83
Quimioluminescência 19

R

R 26
 R_0 13,47,58
RaTG13 63
Raio ultravioleta 75
Raposa 133
Rastreador 91
Rastreamento 19,26,48,59,86,91,114,122,129,130,151
Rastreamento próximo à origem 79
RBD 85,96,117,131,156
Reabertura das escolas 44,143
Reabertura das universidades 59
Reação cruzada 37
Reação adversa 116
Reação alérgica 116
Reação cutânea 160
Reaproveitamento de fármacos 126
Reatogenicidade 125
Receptor-binding domain 85,96,131
Recovery 126
Record linkage 24
Rede neural convolucional 93
Redirecionamento de fármacos 154
Refeitório 143
Regime terapêutico 154
Reino Unido 2,13,24,25,86,88,101,118,142
Relação causal 146,160
Remdesivir 3,74,81,126
Renovação de ar 62

Replicase 64
Reposicionamento de fármacos 81
Resfriado 70
Respirabilidade 112
Respirador 15,47,162
Resposta imune 45
Resposta imune adaptativa 116
Resposta imune inata 45,116
Restaurante 31
Restrição de circulação 94
Restrição de viagens 95
Retinopatia 17
Retorno à normalidade 141
Rinovírus 70,138
Risco 115,161,164
Risco de morte 23
Risco ocupacional 22
Risco sanitário 71
Risco profissional 57
RNA 78,99
RNA mensageiro 10,90,100,139,146,160
RT-PCR 7,12,19,28,33,99,159
Rússia 49,133,158

S

Sabão 70
Sanitizante 80
Sanofi/GSK 100
Santa Rita de Cássia 147
Santo 147
Santuário animal 158
São Roque 147
São Sebastião 147
SARS 4,27,65,142
SARS-CoV 4
SARS-CoV-2 1,3,5,10,11,12,18,19,20,22,25,27,28,29,30,32,33,35,37,40,41,43,45,47,50,51,52,57,58,61,62,63,64,66,68,74,75,77,78,79,81,85,87,89,92,94,95,97,99,101,102,104,107,108,109,111,112,114,116,117,120,121,123,126,127,130,131,134,135,136,139,140,141,142,143,144,148,150,154,158,159,162,163,164

Saturação de oxigênio 1, 12, 82
Saúde mental 53
Saúde prisional 25
Segurança 54, 128, 139
Senegal 71
Sensibilidade 7, 114
Sequenciamento genômico 94
Servidor público 105
SIC 5
Sildenafil 81
Símio 134
Sinal da lúnula vermelha 87
Sincício 127
Sinopharm 118
Sinovac 10, 40, 105, 118, 130, 137
Sistema imune adaptativo 127
Sistema Pango 137
Sistema prisional 25, 48, 161
Soberana 01 156
Soberana 02 156
Soberana Plus 156
SOFA 5
Solidarity 126, 144, 149
SolidarityPlus 144
Sorbato 133
Soro hiperimune equino 96
Soro hiperimune heterólogo 96
Soroprevalência 155
Spike 63, 64, 69, 78, 83, 85, 92, 94, 96, 97, 100, 101, 116, 121, 127, 131, 137, 148, 150
Spill over 63, 102
SpO₂ 82
Spray nasal 131
Sputnik V 49, 133
Subnotificação 161
Suécia 51
Supercélula 127
Superdisseminador 26
Superfície 68, 159
Superfícies frequentemente tocadas 159
Superspreader 26
Suporte respiratório 88
Surto 44, 48, 50, 52, 157
Swab 13, 19, 28, 33, 68, 77, 99, 159

T

Taiwan 149
Takara Bio 150
Taquipneia 1
Taxa de reprodução básica 13
Telemedicina 25, 98
Telessaúde 53, 98
Tempo de protrombina 5
Teoria das perspectivas 115
Teoria psicométrica do risco 115
Terapia comportamental cognitiva 53
Terapia comportamental dialética 53
Terapia intensiva 21
Termômetro 3, 38
Termômetro infravermelho 38
Testagem 122, 130, 143, 161
Teste agrupado 33
Teste da mãe 84
Teste de fluxo lateral 135
Teste rápido 19, 37, 135
Th1 45
Th2 45
Tigre 102
Timerosal 156
TMPRSS2 78
Tocilizumabe 126, 144
Tomografia computadorizada 7
Tonometria 98
Tonômetro 98
Torsade de Pointes 16
Tosse 1, 93
Toxicidade retiniana 17
Toxinas de Coley 104
Trabalhador de saúde 105
Transbordamento 102
Transistor 151
Transmissão 52, 59, 70, 94, 127, 141
Transmissibilidade 64, 137, 157

Transmissão perinatal 43
Tratamento 69,144
Tratamento anti-androgênico 29
Tratamento precoce 16
Triagem 33,38,114,123,143
TRIM21 97
Trombose 115
Tuba 71
Tuberculose 14

U

Unha 87
Unidade prisional 8,48,157,161
Universidade de Osaka 150
Universidade de Oxford 10,40,128
Urticária 160
Uruguai 130
Uso emergencial 149,150
Uso sequencial 125
UTI 21,88,119,130
UTI pediátrica 21

V

Vacina 10,11,40,46,55,56,60,66,74,84,90,97,100,105,115,116,118,121,125,128,133,138,139,141,143,146,149,150,151,152,153,156,157,160
Vacina de subunidade 149,156,158
Vacina de uso veterinário 60,133
Vacina Sabin 46
Vacina universal 121
Vacina viva 46
Vacinação 151
VAERS 146
Valneva 118
Valor preditivo 7,18
Variação antigênica 138
Variante 11,94,101,108,111,117,120,121,126,127,131,134,140,142,148,158
Variante Alfa 117,120,127,131,141
Variante Beta 117,127,131,137
Variante de interesse 117,148

Variante de preocupação 140,148
Variante Delta 117,130,137,141,143,150,156,157,162
Variante Gama 117,130,131,137
Variante indiana 117
Variante Lambda 117,137
Variante Mu 117
Variante sob monitoramento 117,148
Variante Zeta 117
Variante preocupante 117,121
Veado-de-cauda-branca 134
Vector 49,133
Ventilação 8,12,62,75
Ventilação mecânica 12,76
Ventilação não invasiva 88
Ventilador 12
Vetor viral não replicante 49,100
Via intranasal 92
Via intradérmica 150
Via nasal 92
Vigilância 79,94,134
Vigilância de efluentes 79
Vigilância genômica 101,137,148
Vigilância sindrômica 93
Viés de ancoragem 36,68
Viés de seleção 5
VH ab8 69
Virulência 64,137
Vírus DNA 64,101
Vírus inativado 118,133
Vírus RNA 64,101
Vírus sincicial respiratório 138
Vison 52,94,102,133,134,158
VLA2001 118
Volta às aulas 42,62
VSR 138

W

Wuhan 1,63
Wuhan Institute of Biological Products 10

X

Y

Z

Zaragatoa 77

Zoetis 102, 158

Zoológico 102, 158

Zoonose 63

ZyCoV-D 150

Zydus Cadila 150

SOBRE O AUTOR

SÉRGIO DE ANDRADE NISHIOKA

Possui graduação em Medicina, residência em Doenças Infecciosas e Parasitárias, e mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Faculdade de Medicina da USP, mestrado em Epidemiologia pela London School of Hygiene and Tropical Medicine, no Reino Unido, e doutorado em Epidemiologia pela Universidade McGill, no Canadá. Foi professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, e trabalhou na Anvisa (registro de medicamentos, autorização de ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização), Ministério da Saúde (apoio a ensaios clínicos e vigilância de doenças transmissíveis) e Organização Mundial da Saúde (pré-qualificação de vacinas). Na OMS foi também membro do Comitê de Ética em Pesquisa. Depois de aposentado tem sido consultor de vários organismos nacionais e internacionais nas áreas de vacinas, medicamentos e doenças tropicais. Desde 2020 tem trabalhado com capacitação e atualização de profissionais da saúde em COVID-19, para o Núcleo de Epidemiologia e Vigilância em Saúde (NEVS) da Fiocruz – DF, e com avaliação de vacinas contra a COVID-19 para uso emergencial, para a OMS. Faz parte de grupos técnicos assessores e grupos de trabalho da OMS e da Anvisa.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Brasília

ISBN: 978-65-88309-11-7

CD



9 786588 309117