

## NOTA TÉCNICA CONJUNTA 01/2020 - COVID-19

### **IMPACTO POTENCIAL DE MEDIDAS COMO ISOLAMENTO DOMICILIAR, QUARENTENA, DISTANCIAMENTO SOCIAL E FECHAMENTO DE ESCOLAS EM REDUZIR A TRANSMISSÃO DO NOVO CORONA VÍRUS - SARS-COV-2.**

**Data:** 27 de março de 2020

**Instituições:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Universitário Julio Muller - NATS-HUJM e Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica - CPFT-SES/MT

**Autores:** <sup>1</sup>Helder Cassio de Oliveira, <sup>1</sup>Amanda Colichio Bini Napoleão, <sup>2</sup>Kelli Carneiro de Freitas Nakata, <sup>2</sup>Luisa Daige Marques de Arruda; <sup>2</sup>Maria do Carmo.

<sup>1</sup>Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HUJM); <sup>2</sup>Comissão Permanente de Farmácia Terapêutica (CPFT-SES/MT)

## INTRODUÇÃO

Em tempos de pandemia da COVID-19 partilhar informações científicas úteis, em curto espaço de tempo, com Epidemiologistas, cientistas, equipe de saúde e tomadores de decisão pode ser um mecanismo eficaz de reduzir pânico e cooperar com a contenção da epidemia, com o manejo clínico de infectados e suspeitos; cooperando, assim com a descoberta e desenvolvimento de intervenções eficazes (1).

Uma epidemia provocada por agentes infecciosos como o SARS-CoV-2 responsável pela COVID-19 pode ganhar força na dependência de vários fatores. Fatores estes que podem estar ligados a densidade demográfica; estrutura de habitação e força de trabalho; comportamentos; além de variáveis relacionadas ao agente causal. A agilidade de disseminação de uma doença pode ser avaliada pelo seu número básico de reprodução ( $R_0$ ) que corresponde ao número médio de casos secundários gerados por caso primário. As estimativas iniciais de  $R_0$  para o SARS-CoV-2 variam de 1,6 a 4,1. A epidemia de Influenza A H1N1 de 2009, para fins de comparação, apresentou  $R_0$  entre 1,3 e 1,8 (2).

Nesses casos impedir transmissão posterior é extremamente relevante. Para isso é necessário que os casos sejam detectados de maneira acelerada de forma a permitir o isolamento de casos confirmados da doença. A exclusão antecipada da COVID-19 permite que as medidas de contenção da saúde pública sejam ajustadas (3).

Medidas de contenção em situações de emergência de saúde pública são necessárias para proteger a saúde da população. Entretanto, práticas e políticas de contenção da sociedade devem ser orientadas por princípios e códigos éticos de forma que não entre em conflito com os direitos de liberdade individual. Assim, estratégias de contenção da comunidade devem ser restritas ao risco real para a comunidade (4).

Essa nota técnica tem como objetivo avaliar o impacto potencial de medidas de saúde pública em reduzir a transmissão do SARS-CoV-2.

## METODOLOGIA DE PESQUISA

Para a busca de evidência utilizou-se as bases de dados PUBMED, COCHRANE, BVS, TRIP DATABASE e a base secundária UP TO DATE, assim, como pesquisas nos sites da OMS (Organização Mundial de Saúde), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e FIOCRUZ. Artigos essenciais descrito nas referências bibliográficas dos artigos encontrados nessas bases também foram utilizados.

Utilizou-se os seguintes descritores:

((containment measures) OR (((Containment of Biohazards"[Mesh] or Biological Containment or dissemination)) OR "Public Health Surveillance"[Mesh]))) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR COVID19 virus or 2019 novel coronavirus or SARS-CoV-2 or SARS2 or 2019-nCoV or coronavirus dis-ease 2019 virus or Wuhan coronavirus) -28

E

("Protective Factors"[Mesh]) OR ("Risk Evaluation and Mitigation"[Mesh] or Elements to Assure Safe Use or ETASU)) OR non-pharmaceutical interventions) OR ("Hospitals, Isolation"[Mesh] or Quarantine Station or Lazarettos)))))) OR "Quarantine"[Mesh] OR closing schools) OR ("Social Distance"[Mesh] or Acceptance, Social))) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR COVID19 virus or 2019 novel coronavirus or SARS-CoV-2 or SARS2 or 2019-nCoV or coronavirus dis-ease 2019 virus or Wuhan coronavirus))

## EVIDÊNCIAS

1. Koo, et al (2020). Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study (5)

Esse estudo, publicado 23 de março de 2020 na Lancet Infectious Diseases, investigou por meio de modelos de simulação a propagação do vírus da COVID-19 nas seguintes medidas: (1) isolamento de

indivíduos infectados e quarentena de seus familiares (doravante denominada quarentena); (2) quarentena e fechamento imediato da escola por 2 semanas; (3) quarentena mais distanciamento imediato do local de trabalho, no qual 50% da força de trabalho é incentivada a trabalhar em casa por 2 semanas; (4) uma combinação de quarentena, fechamento imediato da escola e distanciamento do local de trabalho (doravante denominada intervenção combinada) utilizando estimativas do país Cingapura. Essas medidas avaliadas no modelo tiveram duração de 80 dias.

Para o modelo utilizou-se dados de Cingapura e as intervenções foram avaliadas em 80 dias. Foi realizado vários cenários com diferentes R<sub>0</sub> (número médio de casos secundários gerados por caso primário) e os resultados são apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 01. Resultados do modelo para o R<sub>0</sub> de 1,5**

R<sub>0</sub> (número médio de casos secundários gerados por caso primário) = 1,5

INTERVENÇÕES	CASOS INFECTADOS 80º DIA	CASOS INFECTA- DOS POR DIA
Sem Intervenção	279.000	12.400
Quarentena	15.000	600
Quarentena e fechamento imediato da escola por 2 semanas	10.000	500
Quarentena mais distanciamento imediato do local de trabalho, no qual 50% da força de trabalho é incentivada a trabalhar em casa por 2 semanas	4.000	300
Combinação de quarentena, fechamento imediato da escola e distanciamento do local de trabalho	1800	120

Também foram avaliados cenários para diferentes R<sub>0</sub> como 2,0 e 2,5, ou seja, com índice maior de transmissibilidade o que majora substancialmente esses resultados. O número de infectados aumenta ainda mais quando os modelos elevam a taxa de assintomáticos, pois esses, também transmitem a doença.

Os autores relatam possíveis limitações do estudo ao utilizarem dados do censo, pois não foram contabilizados no estudo a grande população de trabalhadores que viaja diariamente da Malásia para Cingapura, turistas e proprietários de vistos de longo prazo. Outra limitação foi a incerteza das características epidemiológicas do COVID-19 em termos de perfil de transmissão e infecciosidade do vírus; portanto, as estimativas do tempo entre o início dos sintomas e a internação no hospital, o grau de infecção de um indivíduo ao longo do tempo e a taxa assintomática foram baseadas no SARS-CoV.

No entanto, a conclusão do estudo demonstra que a implementação da intervenção combinada de indivíduos infectados em quarentena e seus familiares, distanciamento do local de trabalho e fechamento da escola após a detecção da transmissão na comunidade pode reduzir substancialmente o número de infecções por SARS-CoV-2. Com priorização da quarentena e do afastamento em relação ao fechamento da escola, porque, nesta fase inicial, as crianças sintomáticas têm maiores taxas de abandono escolar do que os adultos sintomáticos do trabalho

2. Ng, Y et al (2020). Evaluation of the Effectiveness of Surveillance and Containment Measures for the First 100 Patients with COVID-19 in Singapore — January 2–February 29, 2020 (6).

Esse estudo avaliou a efetividade das medidas de vigilância e contenção para os primeiros 100 pacientes com COVID-19 em Cingapura. A efetividade dos esforços de vigilância e contenção de Cingapura foi avaliada desde o início do surto até 29 de fevereiro, calculando a média móvel de sete dias do intervalo desde o início dos sintomas até o isolamento no hospital ou quarentena. Essa medida fornece uma indicação do tempo gasto na comunidade quando uma pessoa com COVID-19 é potencialmente infecciosa.

Os resultados mostram que entre os 100 primeiros casos confirmados de COVID-19 em Cingapura, a idade média dos pacientes foi de 42,5 anos (mediana = 41 anos; intervalo interquartil [IQR] = 34–54 anos), 60% dos pacientes eram do sexo masculino. O rastreamento de contatos contribuiu para a detecção primária de aproximadamente metade (53%) dos pacientes com COVID-19. O intervalo médio entre o início dos sintomas e o isolamento ou quarentena do hospital foi de 5,6 dias (mediana = 5 dias; IQR = 2 a 8 dias). A média móvel de 7 dias do intervalo entre o início dos sintomas e o isolamento diminuiu significativamente durante o período do estudo.

Os autores concluem que apesar das limitações como: (1) intervalo médio móvel de 7 dias que pode flutuar à medida que pacientes adicionais são detectados (2) essa medida ser insuficiente como uma única medida para avaliar a efetividade da contenção, (3) os métodos de detecção de casos foram focados principalmente em pacientes sintomáticos; os resultados demonstram que uma vigilância dos casos e contatos diminui a propagação do vírus.

3. Burke et al (2020). Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 – United States, January–February 2020 (7)

Esse estudo realizou monitoramento ativo dos sintomas dos 445 contatos próximos, consistindo em consultas diárias por telefone, texto ou pessoalmente sobre febre ou outros sintomas durante 14 dias após a última exposição conhecida a uma pessoa com COVID-19 confirmado. Durante os 14 dias de monitoramento ativo dos sintomas, 54 (12%) contatos próximos desenvolveram sintomas novos ou agravantes, considerados pelas autoridades locais de saúde como preocupantes para o COVID-19 e, portanto, foram considerados pessoas sob investigação e posteriormente foram testados para SARS-CoV-2.

Isso gerou uma taxa de ataque secundário sintomático de 0,45% (intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,12% – 1,6%) entre todos os contatos próximos, uma taxa de ataque secundário sintomático de 10,5% (IC 95% = 2,9% -31,4%) entre os membros da família. Ambas as pessoas com transmissão secundária confirmada tiveram contato próximo com o respectivo paciente de origem antes da confirmação do COVID-19 e foram isoladas do paciente de origem após o diagnóstico de COVID-19 do paciente.

Nenhum outro contato próximo que foi testado para SARS-CoV-2 teve um teste positivo, incluindo os cinco membros da família que foram continuamente expostos durante o período de isolamento de seu membro da família com COVID-19 confirmado. 146 pessoas adicionais expostas aos dois pacientes com transmissão secundária de COVID-19 foram submetidas a 14 dias de monitoramento ativo. Entre estes, 18 (12%) desenvolveram sintomas compatíveis com o COVID-19 e foram considerados pessoas sob investigação. Todos os casos negativos, e nenhum outro caso COVID-19 sintomático (representando transmissão terciária) foi identificado.

#### 4. Ferguson NM et al. (2020). Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand (8)

Esses autores realizaram uma modelagem epidemiológica por microssimulação, sob a perspectiva do Reino Unido e Estados Unidos, com o intuito de avaliar medidas de saúde pública não farmacológicas quanto ao seu potencial em reduzir taxas de contato na população e consequentemente diminuir a transmissão do vírus.

Duas estratégias de saúde pública principais foram abordadas no estudo, a mitigação e a supressão. A primeira consiste em abrandar a disseminação da epidemia reduzindo o pico da procura de serviços de saúde, com enfoque na proteção daqueles com maior risco de doença. Já o segundo, tem o objetivo de diminuir o número de reprodução, R, para abaixo de 1 levando a declínio do número de casos e propagação lenta.

O estudo considerou que residências; escolas e locais de trabalho contribuem, cada um deles com 1/3 da transmissão e a comunidade responsável pela proporção restante. Assumiu ainda um período de

incubação de 5,1 dias; infecciosidade a partir de 12 horas antes do início dos sintomas para aqueles que são sintomáticas e de 4,6 dias após a infecção em aqueles que são assintomáticos; R(média do número de casos secundários gerados a partir de cada caso) de 2,4 na linha de base e análises com  $R= 2$  e  $R= 2,6$  com base em dados de Wuhan na China; indivíduos sintomáticos são 50% mais infecciosos do que indivíduos assintomáticos; indivíduos imunes a reinfecção; 30% das pessoas hospitalizadas exigem cuidados intensivos; razão de mortalidade global pela infecção de 0,9% (IC 0,4% -1,4%).

Os principais resultados do estudo foram: (1) a estratégia combinada de isolamento de caso, quarentena em casa e afastamento social das pessoas em maior risco (70 anos ou mais) tem potencial para reduzir o pico de demanda por cuidados intensivos em 2/3 e reduzir a mortalidade pela metade. (2) a paralisação de manifestações massivas tem um impacto pequeno, em relação às demais estratégias uma vez que o tempo de exposição nessas situações é pequeno quando comparado ao tempo de contato nas residências, no local de trabalho, na escola, em locais da comunidade, bares e restaurantes. (3) de uma forma geral a eficácia relativa entre as políticas não muda muito na dependência da escolha de gatilho local (nímeros absolutos de casos em comparação com incidência per-capita). (4) a associação de estratégias como isolamento caso, afastamento social de toda a população e quarentena domiciliar, fechamento de escola universidade são necessárias para reduzir o R para próximo de 1. (5) a combinação de todas as estratégias promete ter o maior efeito sobre a transmissão, bem como sobre a mortalidade e necessidade de leitos de UTI. (6) para o desfecho mitigação e considerando um R de 2,4 o impacto relativo na necessidade de leitos de UTI das estratégias é: fechamento de escolas e universidades (14%); isolamento em casa (33%); isolamento em casa + quarentena domiciliar (53%); isolamento em casa + distanciamento social entre a população em geral (53%); isolamento em casa + quarentena domiciliar + distanciamento social para maiores de 70 anos + fechamento de escolas e universidades (69%); isolamento em casa + quarentena voluntária + isolamento de pessoas com mais de 70 anos (67%). (7) para o desfecho mitigação considerando um R de 2,4 o impacto relativo na mortalidade para cada uma das estratégias testadas é: fechamento de escolas e universidades (2%); isolamento em casa (17%); isolamento em casa + quarentena domiciliar (31%); isolamento em casa + distanciamento social entre a população em geral (20%); isolamento em casa + quarentena domiciliar + distanciamento social para maiores de 70 anos + fechamento de escolas e universidades (49%); isolamento em casa + quarentena voluntária + isolamento de pessoas com mais de 70 anos (29%).

Para a supressão o estudo aponta que os impactos das intervenções dependem do número de casos no momento do início das intervenções e ainda que a maior eficácia se dá se adotada no início da epidemia, com um total cumulativo de 200 casos de UTI por semana.

O estudo aponta ainda que o tempo ideal para assumir as estratégias depende se a medida a ser adotada é de supressão ou mitigação. Para esta última, os melhores resultados são conseguidos quando as intervenções são direcionadas numa janela de três meses em torno do pico da epidemia. Para a supressão, a ação precoce é importante, de forma que as estratégias de intervenção sejam adotadas antecipadamente a o aumento da sobrecarga do sistema de saúde.

5. Fang Y et. Al. (2020) Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis (9)

Este estudo teve por objetivo presumir a dinâmica e o potencial de propagação da COVID-19 em diferentes cenários da epidemia, assim como avaliar a eficácia de medidas governamentais para conter a doença na China. Para tanto foi utilizado um modelo SEIR, do inglês “susceptible-exposed-infectious-recovered” com base nos dados atuais para calcular os R<sub>0</sub> (potencial de uma epidemia) e R (número de casos secundários gerados por um caso infeccioso após o início de uma epidemia).

O modelo epidêmico utilizado, SEIR, considera o fluxo de indivíduos em quatro estados: suscetível; exposto; infeccioso e recuperado. Nessa modelagem o “N” foi de 1 000 000 indivíduos, consistente com o tamanho da cidade de Wuhan.

As estratégias de combate a COVID-19 do governo Chinês foram assumidas semelhantes a pacotes de medidas: pacote 1 (detecção precoce do SARS - CoV - 2 e controle preliminar)(k=2); pacote 2(nível 1 de saúde pública[nível mais alto de emergência em saúde pública], resposta de 31 província; triagem de saída estrita; suporte médico de outras regiões da China; cancelamento de reuniões de massa; melhoria metodológica da estratégia de diagnóstico e tratamento)(k=1,5); pacote 3 (nível 1 de saúde pública, resposta de 31 províncias; triagem de saída estrita; apoio médico nacional e internacional; a maior escala de cancelamento de reuniões de massa; melhoria metodológica adicional na estratégia de diagnóstico e tratamento; quarentena espontânea das famílias pelos cidadãos; dois hospitais recém-construídos colocados em uso; um ensaio clínico de medicamentos em perspectiva.)(k=1); pacote 4 (nível 1 de saúde pública, resposta de 31 províncias; triagem de saída estrita; suporte médico adicional em casa e no exterior; ensino on-line massivo em um semestre adiado; reinício ordenado de volta ao trabalho; adição de novo método de diagnóstico - diagnóstico clínico na província de Hubei; mecanismo interinstitucional; exploração adicional de estratégia terapêutica eficaz).

Os principais resultados do estudo foram:

- a) Quanto maior a política de controle do governo, menor o valor de k (frequência variada de exposição), mais lenta a inclinação de redução de valor de “S” - população suscetível e menor o valor de pico de distribuição da população infectada.
- b) Ocorrência de um número significativo de novos casos confirmados em 12 de fevereiro e uma queda rápida posterior após à adição de um novo método de diagnóstico - diagnóstico clínico. O número diário de novos casos recuperados foi maior que os novos casos confirmados na China por 12 dias consecutivos indicando que resultados positivos foram alcançados com as medidas rigorosas, de modo que houve um subsequente rebaixamento da resposta de emergência de saúde pública do nível mais alto ao nível 2 ou 3 em várias localidades.
- c) Medidas de isolamento e quarentena seriam menos efetivas à medida que mais casos fossem acumulados, de modo que a otimização do plano de tratamento e o desenvolvimento de medicamentos seriam mais importantes que as medidas de isolamento e proteção.
- d) A redução da frequência de exposição (K) foi associada a menor taxa de declínio na população suscetível e menor taxa de aumento na população infectada, indicando a possível efetividade das medidas de intervenção.

### **LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS LEVANTADAS**

- É importante destacar que o SARS-CoV-2 é um vírus novo e por isso pode haver muitas informações desconhecidas sobre sua transmissão; desta forma os estudos incluídos nesse relatório assumiram os dados conhecidos até o momento.
- Outra questão se refere aos impactos das medidas para conter a pandemia da COVID-19 que dependem muito de como e em que medida os indivíduos as adotam que, presume-se uma variabilidade de um país para outro e até entre comunidades diferentes do mesmo país.
- Ademais os estudos incluídos foram realizados sob a perspectiva de outros países e não do Brasil. Entretanto em emergência de saúde pública as informações aqui contidas são valiosas para tomadores de decisão.

### **CONCLUSÃO**

Epidemias por agentes infecciosos de rápida propagação como a COVID-19 exigem de governos e autoridades sanitárias medidas de saúde pública para impedir a propagação de doenças de pessoa para

pessoa. Nessas circunstâncias medidas de isolamento, quarentena, distanciamento social, contenção da comunidade são exemplos de verdadeiras armas contra a doença.

Governos de todo o mundo traçam estratégias no combate as pandemias uma vez que estas são potencialmente capazes de provocar morbidade e mortalidade numa parcela significativa da população e ainda causar impactos importantes na Economia, nos sistemas de saúde e na sociedade.

As evidências apontam que a associação de medidas como detecção precoce de casos confirmados, isolamento, quarentena, distanciamento social de população de maior risco, distanciamento entre a população e fechamento de escolas e universidades impactam de forma positiva na redução de necessidade de leitos de UTI, na mortalidade e no espalhamento da doença. Entretanto, a intensidade e duração dessas medidas pode impactar na Economia sem resolver de forma definitiva o problema.

Em cenários de mitigação estima-se que combinar estratégia de isolamento de caso, quarentena em casa e afastamento social das pessoas em mais risco pode reduzir o pico de demanda por cuidados intensivos em torno de 2/3 e reduzir a mortalidade pela metade. Já a isolamento em casa mais quarentena ou isolamento em casa mais distanciamento entre a população possuem um impacto de aproximadamente 50% na demanda por leitos de UTI. Quando o desfecho é mortalidade a combinação de maior resposta é isolamento em casa, quarentena e distanciamento social da população de maior risco.

A combinação das estratégias isolamento em casa, quarentena e distanciamento social de pessoas com 70 anos ou mais adotadas por um período de três meses apresentou impactos positivos importantes tanto na mortalidade como na redução de demanda por leitos de UTI.

Considerando que variáveis como densidade demográfica, deslocamento diário, urbanização, mobilidade, interações de contato próximo, padrões de moradia podem impactar no comportamento da epidemia os governos de cada país e estado poderão adotar pacotes de medidas de saúde pública diferentes entre si.

## REFERÊNCIA

1. Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):1-2.
2. Lana Raquel Martins, Coelho Flávio Codeço, Gomes Marcelo Ferreira da Costa, Cruz Oswaldo Gonçalves, Bastos Leonardo Soares, Villela Daniel Antunes Maciel et al . The novel coro-

- navirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 25]; 36(3): e00019620.
3. Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, et. al.. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 20;101632.
  4. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. J Travel Med. 2020 Mar 13;27(2)
  5. Koo JR, Cook AR, Park M, Sun Y, Lim JT. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study [Internet]. The Lancet. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099\(20\)30162-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099(20)30162-6/fulltext)
  6. Ng Y, Li Z, Chua YX, et al. Evaluation of the Effectiveness of Surveillance and Containment Measures for the First 100 Patients with COVID-19 in Singapore — January 2–February 29, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:307-311
  7. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, Ghinai I, Jarashow MC, Lo J, McPherson TD, Rudman S, Scott S, Hall AJ, Fry AM, Rolfes MA. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 – United States, January–February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 6;69(9):245-246.
  8. Ferguson NM eta. Al (2020). Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. Imperial College COVID-19 Response Team doi: <https://doi.org/10.25561/77482>
  9. Fang Y, Nie Y, Penny M. Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25750. doi:10.1002/jmv.25750

Caso necessite de informações adicionais, contate-nos novamente.

[farmaciaterapeutica@ses.mt.gov.br](mailto:farmaciaterapeutica@ses.mt.gov.br)