

COVID-19

Dificuldades para obter o número exato de infectados e de óbitos impõem desafios para se conhecer quão mortal é a doença

Frances Jones

A photograph of a beach under a clear blue sky. The sand is light-colored and shows many footprints. Numerous black crosses are planted in the sand, each topped with a large red balloon. A Brazilian flag is lying on the sand near the center-left. In the background, the ocean meets the horizon. The overall scene is somber and evocative.

# O ENIGMA DA

**L**ogo que o novo coronavírus surgiu na China em dezembro do ano passado, causando uma misteriosa e potencialmente fatal doença que se pensava ser apenas respiratória, especialistas começaram a investigar a sua letalidade. Uma das primeiras estimativas publicadas, com base em pacientes hospitalizados na cidade chinesa de Wuhan, indicou um risco de morte de 15%, pois seis dos 41 internados no então epicentro da epidemia não haviam resistido às complicações decorrentes da infecção. Nove meses depois do início na China, mais de 33 milhões de casos em todo o mundo, 1 milhão de mortos e incontáveis estudos científicos, esse índice caiu drasticamente. A letalidade da Covid-19 varia entre 0,5% e 1%, segundo estudos ao redor do mundo, mas essa taxa ainda está em discussão. Como muitas questões envolvendo a doença e o vírus Sars-CoV-2, essa também é cercada de complexidade.

A começar pelo desafio de obter com acurácia os dois dados essenciais para

calcular a taxa de letalidade: o número de pessoas infectadas pelo vírus e o de óbitos decorrentes da Covid-19. Embora seja difícil mensurar qualquer pandemia enquanto ela ainda está em curso, ainda mais quando se trata de uma doença nova, a tarefa de conhecer a real extensão de sua gravidade torna-se mais complicada em razão de certas especificidades do novo coronavírus, como a grande proporção de indivíduos infectados, mas assintomáticos, as variadas manifestações clínicas da doença e as peculiaridades da resposta imune ao Sars-CoV-2.

“Essa epidemia põe à prova tudo o que achávamos que sabíamos sobre imunidade, infecção e curva epidêmica”, afirma o epidemiologista Aluísio Barros, da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), no Rio Grande do Sul, um dos líderes da equipe científica do Epicovid19-BR, o mais amplo estudo populacional sobre o novo coronavírus realizado no Brasil, que em sua quarta e mais recente fase estimou uma letalidade da infecção de 0,7% no país.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há duas medidas para calcular a proporção de indivíduos infectados que apresentarão desfechos fatais. A primeira é a taxa de letalidade de infecções (IFR), que estima a proporção de mortes entre todos os indivíduos infectados. A segunda avalia a proporção de mortes entre os casos confirmados e é conhecida como taxa de letalidade de casos clínicos (CFR).

A CFR pode variar enormemente entre os diferentes países, indo de 0,1% a mais de 25%. Isso ocorre em razão de fatores variados, entre eles a capacidade de testagem de cada localidade (quanto mais exames, mais diagnósticos de casos leves e assintomáticos e menor taxa de letalidade), a demografia do lugar (quanto mais idosa a população, maior o risco de morte pela Covid-19) e a diversidade de condições de acesso à saúde da população.

Em meados de setembro, o centro de informações sobre coronavírus da Universidade Johns Hopkins, nos Estados



ALESSANDRA DEL BENE / GETTY IMAGES

Cruzes e balões homenageiam as vítimas da Covid-19 na praia de Copacabana, no Rio de Janeiro, em agosto

# LETALIDADE

Unidos, apontava para o Brasil uma taxa de letalidade de casos de 3%, índice equivalente ao norte-americano. Já o México e o Equador, no topo da lista dos 20 países mais afetados pela pandemia em termos de letalidade, registravam percentuais de 10,6% e 9,2%, respectivamente. A Índia, segunda nação mais populosa do mundo e vice-líder em número absoluto de casos, atrás apenas dos Estados Unidos, apresentava um valor bem inferior, de 1,6%.

Uma das questões é que a CRF só contabiliza os casos confirmados, aqueles que entram para as estatísticas oficiais e cujos critérios podem mudar segundo cada governo. Boa parte das vezes, dependendo do país, não se consegue detectar e levar em conta todos os indivíduos assintomáticos ou que tiveram a forma leve da doença e, por isso, não foram diagnosticados. Com isso, aumenta a proporção de óbitos no universo dos casos, indicando uma letalidade maior do que seria na realidade. Por esse motivo, a CRF nem sempre é o melhor indicador para mostrar o quão letal é determinado microrganismo ou doença.

A IFR cumpriria melhor esse papel. Mas para conseguir calculá-lo com precisão é indispensável conhecer o número total de infectados pelo Sars-CoV-2 numa

população. Como é difícil e caro testar toda a população para contabilizar todos os contaminados, governos, universidades e centros de pesquisa costumam colher informações de uma amostra populacional para estimar quantas pessoas daquele país, região ou cidade já teriam sido infectadas, sendo assintomáticas ou não, diagnosticadas ou não. São os chamados inquéritos sorológicos, como o realizado pela UFPel, que fazem exames em busca de anticorpos para o novo coronavírus.

O problema, porém, é que boa parte dessas investigações tem mostrado que a prevalência de anticorpos cai com o passar do tempo, colocando em cheque a eficácia dos testes e pondo em dúvida a durabilidade da resposta imunológica humoral (com anticorpos) à infecção. “Embora a prevalência de anticorpos na população tenha caído, o número total de infectados não diminuiu; ele só aumenta com o tempo”, diz Barros.

Um amplo estudo realizado na Islândia e publicado em 1º de setembro jogou luz sobre as dúvidas em relação à defesa humoral. No pequeno país europeu insular com 364 mil habitantes e somente 10 mortes atribuídas à Covid-19 até meados de setembro, 15% da população já

havia sido testada até 15 de junho pelo exame molecular RT-PCR quantitativo, que detecta material genético do vírus.

Para investigar a resposta humoral, os pesquisadores islandeses partiram de uma amostra inicial superior a 30 mil pessoas usando seis tipos diferentes de testes de anticorpos e chegaram à conclusão de que o nível de alguns anticorpos antivirais não cai após quatro meses de diagnóstico. O que muda, segundo o estudo, é o tipo de anticorpo detectado em cada teste – e apenas dois desses exames são capazes de detectar os anticorpos cuja quantidade não se reduz com o tempo, fornecendo a medida apropriada de soropositividade.

Ao calcular de forma mais precisa o número de pessoas que já foram infectadas, os cientistas afirmam ter conseguido fazer uma estimativa mais acurada da letalidade no país, estabelecida por eles em 0,3%. “Nossa estimativa do risco de letalidade da infecção é mais baixa, mas consistente com cálculos descritos por outros”, escreveram os autores no periódico *The New England Journal of Medicine*, citando as taxas encontradas no navio Diamond Princess (0,6%), na China (0,66%) e na cidadezinha alemã de Gangelt (0,4%). Segundo eles, entre as pessoas infectadas na Islândia, 56% tinham sido previamente diagnosticadas via teste PCR; 14% estavam em quarentena e não tinham sido submetidas ao PCR ou haviam recebido resultado negativo; e 30% não estavam nem em quarentena nem tinham anteriormente PCR positivo.

“Concluimos, portanto, que, apesar do rastreamento extensivo pelo PCR, uma fração substancial de infecções não havia sido detectada, indicando que muitas pessoas infectadas não tiveram sintomas importantes”, acrescentaram os autores. Pelos dados oficiais obtidos com os exames de PCR positivos, a taxa de letalidade de caso clínico, a CFR, era de 0,6% – ou seja, o dobro da taxa de letalidade de infectados (IFR).

No estado brasileiro do Maranhão, que no boletim epidemiológico da Secretaria de Estado da Saúde sobre a Covid-19 divulgado em 14 de setembro tinha 162.998 casos confirmados e 3.590 óbitos, um inquérito sorológico realizado entre 27 de julho e 8 de agosto com 3.156 pessoas trouxe resultados surpreendentes. A prevalência de anticorpos no estado foi de

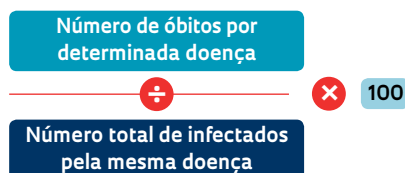
## OS DOIS CÁLCULOS DA LETALIDADE

Índices ajudam a entender a gravidade de uma doença

### TAXA DE LETALIDADE DA INFECÇÃO

Conhecida pela sigla **IFR (infection fatality ratio)**, é o percentual de mortes em relação ao número total de pessoas infectadas, tenham elas recebido o diagnóstico ou não – o que inclui assintomáticos e infectados não testados, cujo número é estimado por estudos sorológicos

#### Como se calcula

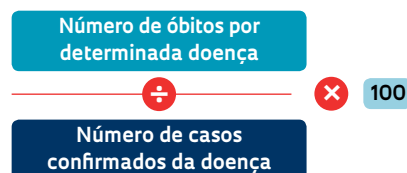


FONTE OMS

### TAXA DE LETALIDADE DOS CASOS CONFIRMADOS

Denominada **CFR (case fatality ratio)**, traduz a proporção de indivíduos infectados com confirmação clínica ou laboratorial que morrem em consequência da doença

#### Como se calcula



40%. Em cidades de médio porte, com 20 mil a 100 mil habitantes, a prevalência chegou a 47%.

A partir desses dados, a taxa de letalidade de infectados foi calculada em 0,17%. “Foi uma surpresa. Ninguém imaginava que iria dar uma prevalência de 40%. E também que teríamos uma letalidade tão baixa, uma das menores do mundo. Cogitamos fazer a genotipagem do vírus que circulou no estado para ver se há algo de diferente nele”, afirmou a *Pesquisa FAPESP* o epidemiologista Antônio Augusto Moura da Silva, coordenador do estudo e professor da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), destacando que o estado tem uma população jovem, sob menor risco de morrer em decorrência da doença.

Além do desafio de identificar o número de infectados pelo novo coronavírus, os pesquisadores maranhenses também enfrentaram dificuldades para obter o outro indicador fundamental para calcular a letalidade, o de óbitos por Covid-19. O Brasil testa pouco e, quando testa, os resultados podem demorar a sair. Além disso, muitas vezes o veredicto sobre a causa da morte ocorre depois de feita a declaração de óbito e, portanto, não entra como Covid-19 nas estatísticas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. Isso leva a uma elevada subnotificação, situação comum não apenas no Maranhão, mas em todo o país.

**A** dificuldade de diagnóstico pode ajudar a explicar outro fenômeno observado no Brasil e em outros países: o excesso de mortes por causas naturais quando se compara o mesmo período deste ano com a média dos últimos cinco anos. Um relatório da organização global de saúde pública Vital Strategies indicou que houve no país 22% mais mortes desse tipo do que seria esperado desde a primeira vítima fatal por Covid-19, em 16 de março, até 6 de junho.

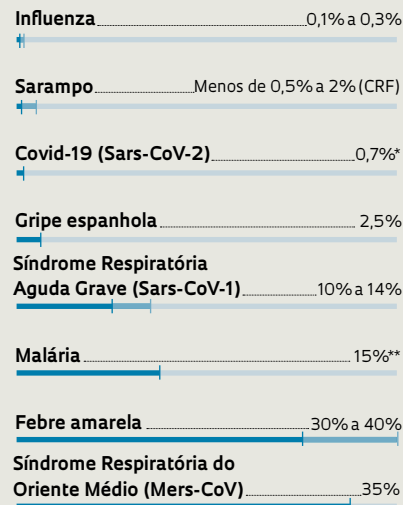
Moura da Silva, da UFMA, afirma que, em sua pesquisa, atribuiu um terço das mortes em excesso ocorridas no estado à Covid-19. “Esse número representou um aumento de 15% nos números oficiais de óbitos que tínhamos”, diz. Os outros dois terços do excesso de mortes são atribuídos a outras causas. “Como os serviços de saúde ficaram voltados à

## A COVID-19 E OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS

As estimativas da taxa de letalidade da infecção podem mudar segundo faixa etária, presença de comorbidades, qualidade de assistência à saúde, entre outros fatores

\*SEGUNDO O ESTUDO SEROLÓGICO EPICOVID19-BR;  
\*\*A FORMA MAIS GRAVE DA DOENÇA, COM INFEÇÃO PELO *PLASMODIUM FALCIPARUM*

FONTES MARIA RITA DONALISIO CORDEIRO (FCM-UNICAMP E OBSERVATÓRIO COVID-19 BR); EPICOVID19-BR; LANCET GLOBAL HEALTH



Covid-19, especialmente em maio, o pico da pandemia no Maranhão, muitas pessoas deixaram de procurar os serviços por medo de se infectar; então a pessoa morria em casa, por exemplo, de infarto. Isso aconteceu no mundo todo.”

Uma taxa de letalidade de 0,17%, como a calculada no Maranhão, ou de até 1% pode parecer pequena, mas o cenário muda quando há centenas, milhares ou milhões de infectados em um curto período de tempo. “O que acontece com a Covid-19 é a concentração de casos em um período muito curto, o que nos deixa diante dessa confusão toda”, pondera o infectologista Esper Kallás, do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP). Segundo ele, as comparações com outros vírus e doenças devem ser feitas caso a caso. “Se você compara esse número da letalidade com o da febre amarela, a Covid-19 mata proporcionalmente muito menos. Na febre amarela, ele é altíssimo, assim como no ebola.”

No caso da Covid-19, destacam os especialistas, a letalidade varia muito conforme a idade dos infectados. No Maranhão, quando se observam os dados apenas das pessoas com mais de 70 anos, a taxa sobe para 2,4%. Na Islândia, a IFR nessa faixa etária passa para 4,4%. “É difícil interpretar indicadores tão gerais, referentes a grandes contingentes populacionais, de todas as faixas etárias em conjunto, diversos padrões de morbidade, muitas vezes de regiões que apresentam desigualdades sociais e de acesso a serviços de saúde, como no

Brasil”, afirma a epidemiologista Maria Rita Donalísio, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Com um grupo de colegas do Observatório Covid-19 BR, que reúne pesquisadores que se dedicam a estudar e entender a doença, ela tem se debruçado sobre dados de letalidade hospitalar por Covid-19, isto é, o percentual de óbitos entre os internados. “Heterogêneos ao redor do país, esses indicadores expressam a qualidade e a precocidade da assistência, além da capacidade de confirmação diagnóstica de casos”, diz. “Refletem também as diferenças na estrutura hospitalar e na experiência clínica das equipes assistenciais, particularmente em relação aos casos críticos, que exigem manejo clínico em UTI [Unidade de Terapia Intensiva] e ventilação mecânica.” No final, afirma a médica, tudo isso também interfere no número de mortes pela Covid-19 e, por consequência, nos índices de letalidade. ■

### Artigos científicos

- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. v. 395, n.10223, p. 497-506. 15 fev. 2020.
- STRECK, H. *et al.* Infection fatality rate of Sars-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *medRxiv*. 2 jun. 2020.
- GUDBJARTSSON, D. *et al.* Humoral immune response to Sars-CoV-2 in Iceland. *The New England Journal of Medicine*. 1 set. 2020.
- SILVA, A. *et al.* Population-based seroprevalence of Sars-CoV-2 is more than halfway through the herd immunity threshold in the State of Maranhão, Brazil. *medRxiv*. 1º set. 2020.
- MEYEROWITZ-KATZ, G. *et al.* A systematic review and meta-analysis of published research data on Covid-19 infection-fatality rates. *medRxiv*. 7 jul. 2020.