

IMUNIZAÇÃO ATRAVÉS DE INFECÇÃO CONTROLADA POR COVID COM RISCO MÍNIMO

Introdução: Desde o dia 11/03/2020, quando a OMS declarou a pandemia do Coronavírus, a humanidade, e mais criticamente a ciência médica, incorporada na pessoa dos profissionais de saúde, encaram um desafio nunca visto na história da medicina. Parafraseando muitos autores, líderes políticos e jornalistas, trata-se de uma guerra contra um inimigo invisível e pouco conhecido, a qual somos um misto de generais e a infantaria, e o campo de batalha, hospitais, clínicas ou quaisquer locais onde haja atividade médica. Passado pouco mais de 30 dias, uma quantidade assustadora de vidas de profissionais da saúde tem sido impiedosamente ceifada, em todo mundo, pelo Covid-19. Apesar do esforço hercúleo feito e de toda infraestrutura de pesquisa existente, não há trégua ou vitória que se vislumbre no horizonte. Todos sabemos que serão muitos meses de luta, com um custo social e econômico gigantesco.

Background: Se não há perspectiva de vitória rápida, muito aprendemos nesse curto espaço de tempo, graças às facilidades da tecnologia de informação, e a disposição de todos de partilhar seu conhecimento e experiência com o maior número de colegas possível. Com isso, passamos a respeitar a agressividade desse agente viral, que mostra uma contundência patológica surpreendente, e causa uma doença de complexidade que tem intrigado à toda comunidade médica. Ao mesmo tempo vemos que, para enfrentar tal inimigo, é preciso mudar conceitos, criar vias rápidas (fast tracks), eliminar resistências, e inovar. Com grande rapidez, por exemplo, a telemedicina (que enfrentava forte resistência de setores conservadores) foi aceita mundialmente, já assumindo o papel de principal elemento de contato entre médico e paciente durante o ambiente de pandemia. No mesmo sentido o FDA e outras agências reguladoras têm aprovado centenas de estudos clínicos experimentais com as mais diversas drogas, exibindo uma flexibilidade nunca vista antes.

Entretanto, precisamos assumir o fato de que ainda vai haver muita falta de informação epidemiológica segura (os números oficiais de infectados, de curados, e mesmo o número de mortos todos são absolutamente imprecisos), e existem muito mais perguntas do que certezas. Por isso, temos dificuldade em dimensionar qual deve ser, ainda, a porcentagem de pessoas não imunes ao vírus. Mas na melhor das expectativas, eu pessoalmente estimo que algo em torno a 10 a 15% da população mundial disporá de imunidade ao Covid-19, quando o número de casos reduzir como resposta às medidas de afastamento social implementadas. Faltará muito a caminhar para um percentual seguro de imunizados, que impeça que a pandemia reapareça. Como parâmetro, vale lembrar o ocorrido na pandemia da gripe espanhola, que foi também contida com medidas de afastamento social, sofrendo uma redução significativa de casos, para depois voltar em novo surto pandêmico devastador. Por fim, cabe um último comentário: aproxima-se o inverno no hemisfério sul e uma breve examinada na distribuição dos casos no mundo permite visualizar a preferência do microorganismo pelo clima frio. Isso, conjuntamente com a postura pouco cuidadosa do

executivo do Brasil, justo na entrada da estação, aponta para uma tragédia de proporções nunca vistas.

Inspiração: Baseio-me em conceitos do livro a Arte da Guerra, que sugere: “Quando seu inimigo é muito poderoso, alie-se primeiro a ele, até ter força e oportunidade de derrotá-lo”.

Posicionamento: Do meu ponto de vista, não consigo olhar para isso e ficar indiferente, e busco constantemente por soluções para minimizar este cenário. Não quero parecer quixotesco e peço perdão aos colegas por minha falta de modéstia, mas atrevo-me a lembrar que tenho previsto e falado nessa pandemia desde 2004, na época da SARS. Assim, fazer reflexões sobre esses cenários não é uma prática nova para mim. Por isso, contentar-me apenas com uma posição defensiva, esperando que a indústria farmacêutica apareça com uma droga, uma vacina, ou que a doença acometa a todos, isso tudo para mim seria contar com a sorte, o que me deixa intranquilo e insatisfeito. Iniciei um projeto no Instagram de criar soluções para ajudar as pessoas a enfrentar a pandemia e tenho lido, escrito e tentado inovar. Nesse processo, uma ideia que considero muito promissora me ocorreu. Quero repartir com a maioria dos colegas, e quem sabe se conseguiremos enxergar esse desafio por outros ângulos, criando juntos um elemento a mais para enfrentar este temível inimigo.

Por fim, estou escrevendo este documento, sem a estrutura de um texto científico (com referências), porque não se trata de fazer ciência, mas sim de formular uma proposta estratégica. Considero que iria demorar muito tempo (que eu não tenho), iria ficar maçante de ler, e fragilizaria o foco da lógica estratégica. No mais, não acho necessário encher o texto de referências, já que todos dados que menciono, são de conhecimento geral de todos.

Situação de fato: O que acontece neste momento é que o vírus está se espalhando na sociedade livremente, usando suas rotas naturais de dispersão/infecção de seres humanos não imunizados para gerar a doença. E neste cenário de dispersão epidêmica, a maior parte das pessoas é infectada de forma aleatória - quase nunca é possível identificar o momento exato em que a infecção ocorre, nem mapear todos os contatos, ou saber qual foi a carga viral do inóculo infectante. Muitos doentes já chegam ao hospital com quadros relativamente avançados da doença, reduzindo as chances de interferências terapêuticas eficazes. Se são idosos, possuem comorbidades, ou doença mais severa por outro motivo, e há grande chance de ficarem gravemente enfermos, com um custo financeiro altíssimo para obter-se a recuperação; ou uma alternativa pior, porém frequente, que é o obito. Olhando-se para frente, sabemos que a chance de surgir uma imunização eficaz nos próximos 12 meses é remota, e que, mesmo que haja terapêutica mais eficaz no futuro, a sobrecarga do sistema de saúde e o custo financeiro de tratar no hospital são desafios gigantescos. Por fim, até o momento aquilo que parece ser mais eficaz em gerar imunidade contra o vírus é ter a doença e ficar curado.

Conceitos básicos: O conceito básico é o de desenvolver uma metodologia para que a doença se instale e transcorra com risco mínimo. Em outras palavras, usar todo o conhecimento que temos acumulado até agora para modificar este quadro tendo doentes, mesmo os mais fragilizados perante o Covid-19, com mais chance de cura, trazendo para o mais próximo zero possível o risco das pessoas terem as formas mais graves da doença - reduzindo a necessidade de hospitalização, de ventilação mecânica, e de leitos de UTI. Mas, até chegarmos lá, há um caminho a seguir. A diferença é que podemos implementar o modelo já neste momento, com

o conhecimento e a tecnologia disponíveis na medicina. Em seis meses estimo que ele já estaria bem validado e com condições de beneficiar doentes idosos ou com comorbidades.

Para tanto, precisamos de uma abordagem que nos permita controlar ao máximo as variáveis para a maior parte possível dos doentes contaminados pelo vírus. Precisamos reduzir a população infectada pelo Covid-19 que entra em contato com o sistema de saúde de forma caótica, contaminados com inóculos de tamanho desconhecido, sem tempo exato de doença conhecido e sem evolução documentada até a chegada ao hospital. Com a proposta que estou fazendo, poderemos ter doentes com todos os parâmetros conhecidos desde o primeiro momento de doença, permitindo antecipar aqueles que poderão evoluir mal, e iniciar medidas terapêuticas cabíveis para esses precocemente (discutirei todas vantagens à frente).

A esse processo estou chamando de Imunização através de *infecção controlada por Covid-19 com risco mínimo*.

Proposta: Para que tenhamos controle de todas as variáveis, já buscando minimizar os riscos de doença grave desde o começo, há uma alternativa simples (que entendo que gerará uma discussão ética), mas na qual aposto todas minhas fichas: assumirmos a responsabilidade de infectar as pessoas não imunizadas, em condições ideais de segurança, em vez de deixar que isso ocorra à conta e risco do processo caótico e imprevisível de disseminação do vírus na sociedade.

Isso demanda desenvolvermos as metodologias e protocolos necessários para detalhar, controlar e estudar todas as etapas de processo, usando a flexibilidade para acatar essas medidas inovadoras, que o momento demanda. Já existe literatura científica suficiente para criarmos os protocolos iniciais, que poderão ser aperfeiçoados ao longo do tempo. Há uma demanda e infraestrutura, mas todas as ferramentas tecnológicas e conhecimento para que isso seja feito relativamente a curto prazo estão amplamente disponíveis na maioria dos países. É preciso apenas o consenso da classe médica e a decisão política de criar e desenvolver o modelo. Conforme as projeções que farei mais à frente neste documento, a nova estratégia/modelo proposta aqui pode reduzir significativamente o tempo de medidas de restrição social, resultando em um enorme impacto econômico positivo nos países que a adotarem.

Descrição operacional da Proposta: Abaixo discorro sobre as principais premissas e etapas para a fase de experimentação (estudo piloto/centro único). Sendo essa fase bem-sucedida, será viável ampliar o conceito de *infecção controlada com risco mínimo* a vários centros e, dessa forma, poder ter impacto significativo em imunizar a população, visando atingir o mais rápido possível percentuais de pessoas imunizadas que impeçam a disseminação epidêmica. Vamos aos principais pontos da proposta:

a) Formação de um grupo de profissionais de alto nível para detalhar, implementar e gerenciar o projeto (incluindo as áreas de virologia, infectologia, epidemiologia, investigação clínica, enfermagem, logística, setor público, economia da saúde e gestão de crise). Racionalidade: o detalhamento e a implementação do projeto precisa ser feito em tempo recorde e com planejamento estratégico de alta qualidade para minimizar os tropeços. Depois das iniciativas piloto terem sido validadas/eventualmente corrigidas, o modelo precisa ser reproduzido em larga escala para que imunize um número significativo de pessoas, reduzindo, assim, o período de crise.

b) Escolha de doentes com características de baixíssimo risco de doença grave (jovens com mais de 18 e menos de 40 anos, sem comorbidades). Racionalidade: é a população em que o experimento pode iniciar, com maior nível de segurança à medida que se colhe dados e se valida o processo. Num segundo momento, à medida que esses indivíduos todos estiverem imunizados, podemos ampliar cuidadosa e lentamente a faixa etária, sempre usando os dados obtidos nas fases anteriores para nortear os próximos passos. Com os pacientes nessa faixa etária, provavelmente haverá um excelente grau de segurança e baixíssima morbidade, permitindo que caminhe mais rapidamente, coletando muitos dados e imunizando uma parcela significativa da população, o que já reduzirá muito o risco de novos surtos epidêmicos de maior gravidade.

c) Realizar a primeira fase (de experimentação/estudo piloto), captando voluntários exclusivamente entre os profissionais ativos durante a pandemia em maior risco de infecção/menor risco de doença grave em adulto hígido. Isso compreende médicos, enfermeiros, outros empregados de estruturas hospitalares, funcionários da defesa civil, militares e policiais. Racionalidade: são estes profissionais que estão em maior risco de doença grave no grupo de adultos hígidos. Racionalidades: C1- o ideal é ter todos profissionais de linha de frente fiquem o mais rápido possível imunizados, para que possam enfrentar o microporganismo com maior segurança. C2 - também será neste grupo que a diferença entre a infecção ao acaso e a *imunização através de infecção controlada com risco mínimo* mostrará os benefícios (jogando a mortalidade e a morbidade que atualmente é alta, para próximo de zero) com maior nível de evidência, dando suporte para que se continue com essa estratégia.

d) Realização de sorologia (dosagem de anticorpos IgG/IgM/IgA) em todos profissionais ativos de combate a pandemia para identificar imunizados e sensíveis. Racionalidade: identificaria os imunologicamente resistentes, dando mais segurança no trabalho, e aqueles que poderiam se candidatar como voluntários à fase inicial do projeto. Geraria informações epidemiológicas de grande valor para fundamentar as políticas de enfrentamento da pandemia.

e) Desenvolvimento de tecnologia para determinação de inóculo mínimo, e montagem de unidades de produção de inóculos, com tecnologia de segurança máxima. Racionalidade: e1 - a necessidade de uma tecnologia segura que permita realizar o projeto; e2 - os casos severos em profissionais de saúde ou outras pessoas hígidas com contato próximo e diário com doentes sugerem que o tamanho do inóculo possa ser um dos determinantes de doença grave. Por isso, a capacidade de produzir inóculos adequados é um dos fatores críticos de sucesso para esta proposta. Os laboratórios de virologia, especialmente os que estudam vírus influenza, vírus sincicial respiratório e rinovírus já desenvolveram tecnologia de inóculo mínimo nessas doenças (com características de disseminação similares) para realização de estudos clínicos. Seria necessário trazer profissionais com experiência desses projetos para queimar o máximo de etapas e ter inóculos disponíveis a curto período para dar início aos projetos piloto, enquanto se constrói uma infraestrutura específica para a produção em maior escala.

f) Desenvolver uma proposta de estudo clínico prospectivo com os grupos piloto para aproveitar ao máximo todas oportunidades de ampliação do conhecimento geradas por esse novo modelo de interferência na pandemia: Seria muito construtivo acompanhar os voluntários do estudo piloto com a maior proximidade e profundidade possível, visando, inclusive, aprimorar o modelo para a fase de ampliação em larga escala ser feita com mais eficiência. Racionalidade: por se tratar de um estudo piloto, pode ser utilizado para preencher

as grandes lacunas de conhecimento sobre o que ocorre nas fases iniciais da doença, assim como a fisiopatologia dos casos menos graves.

g) Caracterizar e detalhar as condições individuais do projeto experimento em termos de alojamento, cuidados de isolamento e acompanhamento dos doentes: Racionalidade: o planejamento dos protocolos de acompanhamento e segurança dos doentes infectados, segundo esta proposta, também é um fator crítico de sucesso, pois uma falha nesta etapa, havendo contaminação do pessoal de apoio, jogaria o modelo no descrédito. No mais, será da qualidade de coleta de dados, acompanhamento clínico e laboratorial nas fases iniciais da doença, que é uma das fontes para completar as lacunas de conhecimento. Portanto, o planejamento detalhado de todo processo e uma implementação sem erros é dramaticamente importante para o seu sucesso.

h) Usar a infraestrutura de hotelaria e hospedagem, que está quase toda desocupada, para isolar os infectados, criando uma organização eficiente e segura: Mobilizar o sistema hoteleiro, como local de isolamento, e organizar à partir da criação de protocolos e programas bem construídos (ver item anterior), assim como treinamento dos profissionais, para impedir que a infecção caminhe fora do controle proposto no projeto (fique restrita exclusivamente aos voluntários). Racionalidade: por o setor de hotelaria estar quase todo ocioso, sua estrutura pode ser usada a baixo custo para alojamento/isolamento dos infectados durante o curso de sua doença até estarem imunes e recuperados, aproveitando, assim, ao máximo dos recursos disponíveis.

i) Elaborar, com a equipe técnica de experts uma linha de corte e um protocolo de tratamento para ser utilizado nos doentes que estiverem evoluindo de fora da expectativa de doença branda. Racionalidade: para perseguir os melhores resultados, uma das premissas que estou me baseando é que algumas das intervenções terapêuticas que possuem potencial de mudar o curso da doença sejam introduzidas de forma precoce para que seu efeito seja significativo naqueles pacientes com evolução desfavorável (hidroxicloroquina, plasma de doente convalescente, etc).. Ora, o conhecimento do momento exato do início da doença e o acompanhamento clínico e laboratorial (inclusive comparativo entre doentes com quadro leve a moderado), podem ajudar a estabelecer essa linha de corte, assim como validar (ou não validar) o uso precoce dos medicamentos ora disponíveis.

j) Combinar todas estratégias acima com objetivo de perseguir uma taxa de hospitalização e mortalidade mínimas (sugiro meta de hospitalização inferior a 3% e de mortalidade inferior a 0,5%) para os grupos de baixo e médio risco de doença grave. Racionalidade: acumular conhecimento de usar o conceito de controle das variáveis para reduzir casos complicados; Isso resultaria na economia de recursos com menor taxa de hospitalização (dá viabilidade financeira ao projeto), considerando que o custo de internação hospitalar é imensamente mais elevado do que de uma locação em infraestrutura hoteleira. Uma segunda vantagem do projeto é a possível identificação de critérios para determinação precoce dos doentes que podem evoluir mal e a validação do conceito de tratamento precoce para estes indivíduos como estratégia de prevenção das evoluções desfavoráveis.

k) Focar a ampliação do projeto em conseguir atingir a meta de imunização mais de 60% da população num período aproximado de 6 a 8 meses (é preciso conhecermos o percentual real de pessoas não imunizadas para dimensionar os recursos e objetivos dessa parte do projeto).

Racionalidade: o projeto só se justifica se conseguirmos imunizar uma boa parte da população brasileira em 6 meses. Estimando o tempo de doença médio em 14 dias, será possível imunizar dois grupos de pessoas a cada mês na estrutura montada. Isso significa que, para o projeto ter sucesso e reduzir significativamente o período de crise, deveria ser capaz de imunizar 2 milhões de pessoas a cada 14 dias. É um enorme desafio, mas factível, dependendo do esforço realizado.

l) Essa proposta é grande demais para ser implementada por uma instituição, empresa ou universidade. É um caminho a ser abraçado pelo estado, como uma política de enfrentamento da pandemia. Racionalidade: apenas o estado possui os recursos necessários para implementar o modelo que estou propondo, portanto minha esperança é que as instituições médicas, de pesquisa e representativas da saúde abracem a ideia e proponham ao executivo.

Análise comparativa: Resumindo as propostas feitas acima e comparando os cenários, com ou sem a intervenção sugerida é possível fazer uma avaliação da quantidade de benefícios que a proposta de enfrentamento traria para o país, a população, e a segurança dos profissionais de saúde, assim como outros envolvidos no combate à Covid-19.

Parâmetro avaliado	Pandemia	infecção controlada com risco mínimo
Profissionais na linha de frente	Sob alto risco de contaminação/maior risco de doença grave	Menor risco de doença grave e imunizados precocemente
Duração da Pandemia	12 a 18 meses, na dependência de uma vacina eficaz	Reduzida para 6 a 8 meses, dependendo do investimento e da amplitude das medidas
Mortalidade	3 a 7% na dependência de muitas variáveis	Reduzida para menos de 1% se todas premissas estiverem corretas
Sistema de saúde	Colapsado pela demanda excessiva de doentes, à cada recrudescimento da pandemia	Progressivamente aliviado à medida que o número de imunizados aumenta
Hospitalização	De 10 a 15% segundo diferentes estatísticas	Abaixo de 3% se todas premissas estiverem corretas
Conhecimento	Avançará mais lentamente no tocante aos doentes menos graves	Avançará rapidamente no tocante a doença de menor gravidade
Tratamento	Demora no estabelecimento de momento ideal para tratamento precoce	Rapidez no estabelecimento de momento ideal para tratamento precoce
Segurança familiar	Maior dificuldade para indivíduos jovens / trabalhadores em evitar contágio de parentes próximos, caso se infectem, durante o período assintomático ou oligossintomático	Segurança absoluta que, durante o curso da doença, nenhum ente querido da família será contaminado.

Considerações éticas: Infectar doentes com Covid-19 traz um dilema ético, pois sabemos que isso incorre num risco e por mais que medidas de controle de variáveis que sejam feitas, não pode ser afastada totalmente a possibilidade de morbidade maior ou mortalidade. Entretanto, pode haver um julgamento de custo-benefício, que dá suporte ético, que seria a minimização do risco da doença. Vemos esse julgamento já ser feito em muitas condições cirúrgicas, nas quais a intervenção precoce pode resolver o problema com um risco muito baixo, evitando-se o risco de uma intervenção de emergência ou tardia com risco de morbidade e mortalidade significativamente mais elevado.

Já existem estudos com infecção experimental em humanos, com o vírus influenza da gripe A (H1N1) e outros patógenos com morbidade/mortalidade potencial, abrindo o corredor ético que, em condições e circunstâncias especiais, esta estratégia de investigação clínica seja implementada.

Conclusão: O mundo e a medicina vivem um momento dramático e um desafio jamais enfrentado pela medicina moderna. Soluções inovadoras são bem-vindas. A ideia que apresento e que não vi similar em nenhum local, caso seja possível ser implementada, pode ser um caminho para enfrentar a pandemia, salvando vidas e a economia do planeta.

Autor: Alexandros S. Botsaris. CRM/ Rj 52-37532-4

Bibliografia Consultada:

Yan-Rong Guo & al. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak - An Update on the Status. *Mil Med Res*; 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

Jin Y & al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):E372. doi: 10.3390/v12040372.

Rothan H & Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26.

Lüthy, IA & al. A Cien Años De La Gripe “Espanola”. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 113-118.

Park S al; Emerging respiratory infections threatening public health in the Asia-Pacific region: A position paper of the Asian Pacific Society of Respiriology.

Ben Killingley . Use of a Human Influenza Challenge Model to Assess Person-To-Person Transmission: Proof-Of-Concept Study. , *J Infect Dis*. 2012 Jan 1;205(1):35-43. doi: 10.1093/infdis/jir701.