

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

## Carta à Comunidade Científica: o Brasil frente às novas variantes de SARSCoV- 2

Flavia Maria Darcie Marquitti, Renato Mendes Coutinho, Leonardo Souto Ferreira, Marcelo Eduardo Borges, Tatiana P Portella, Rafael Lopes Paixão da Silva, Otavio Canton, Silas Poloni, Caroline Franco, Verônica Coelho, Lorena Barberia, Monica de Bolle, Alexandra Crispim Boing, Maria Rita Donalisio , Antonio Fernando Boing, Antônio Augusto Moura da Silva, Paulo Inácio Prado, Maria Amélia de Sousa Mascena Veras, Roberto Kraenkel

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2001>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- O autor submissor declara que todos os autores responsáveis pela elaboração do manuscrito concordam com este depósito.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa estão descritas no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores estão incluídas no manuscrito.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que caso o manuscrito venha a ser postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo estará disponível sob licença [Creative Commons CC-BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2021-03-17

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-03-23

Título: Carta à Comunidade Científica: o Brasil frente às novas variantes de SARS-CoV-2

Title: Letter to the Scientific Community: Brazil in face of the new SARS-CoV-2 variants

Título curto: O Brasil frente às novas variantes de SARS-CoV-2

Short-title: Brazil in face of the new SARS-CoV-2 variants

Autores:

Flavia Maria Darcie Marquitti

[flamarquitti@gmail.com](mailto:flamarquitti@gmail.com)

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0510-3992>

Renato Mendes Coutinho

[renato.coutinho@ufabc.edu.br](mailto:renato.coutinho@ufabc.edu.br)

Universidade Federal do ABC, Santo André, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2828-8558>

Leonardo Souto Ferreira

[leosoutof96@gmail.com](mailto:leosoutof96@gmail.com)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9023-0031>

Marcelo Eduardo Borges

[meborges.b@gmail.com](mailto:meborges.b@gmail.com)

Observatório COVID-19 BR, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5807-3064>

Tatiana P. Portella

[portellatp@gmail.com](mailto:portellatp@gmail.com)

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-8364-1978>

Rafael Lopes Paixão da Silva

[lopes1313@gmail.com](mailto:lopes1313@gmail.com)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9416-6145>

Otavio Canton

[otavio.canton@gmail.com](mailto:otavio.canton@gmail.com)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5167-705X>

Sllas Poloni

[silaspoloni@gmail.com](mailto:silaspoloni@gmail.com)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7707-8859>

Caroline Franco

[cfranco.usp@gmail.com](mailto:cfranco.usp@gmail.com)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-8424-9396>

Verônica Coelho

[vecoelho@usp.br](mailto:vecoelho@usp.br)

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-0989-2581>

Lorena Barberia

[lorenabarberia@usp.br](mailto:lorenabarberia@usp.br)

Departamento de Ciência Política, Universidade de São Paulo, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-6319-543X>

Monica de Bolle

[mdebolle@jhu.edu](mailto:mdebolle@jhu.edu)

Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA

<https://orcid.org/0000-0001-9708-1801>

Alexandra Crispim Boing

[acboing@gmail.com](mailto:acboing@gmail.com)

Universidade Federal de Santa Catarina, SC, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7792-4824>

Maria Rita Donalisio

[rita.donalisio@gmail.com](mailto:rita.donalisio@gmail.com)

Departamento Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4457-9897>

Antonio Fernando Boing

[antonio.boing@ufsc.br](mailto:antonio.boing@ufsc.br)

Universidade Federal de Santa Catarina, SC, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-9331-1550>

Antônio Augusto Moura da Silva

[aamouradasilva@gmail.com](mailto:aamouradasilva@gmail.com)

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4968-5138>

Paulo Inácio Prado

[prado@ib.usp.br](mailto:prado@ib.usp.br)

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7174-5005>

Maria Amélia de Sousa Mascena Veras

[maria.veras@gmail.com](mailto:maria.veras@gmail.com)

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo, SP,  
Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1159-5762>

Roberto A. Kraenkel

[roberto.kraenkel@unesp.br](mailto:roberto.kraenkel@unesp.br)

Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5602-5184>

## Resumo

Esta carta discute a situação epidêmica da Covid-19 no Brasil frente ao aparecimento de uma nova linhagem, chamada P1, mais transmissível e com possível re-infecção associada. Tendo em vista o colapso do atendimento hospitalar em Manaus em janeiro de 2021 e os resultados de três preprints recentes, todos encontrando maior transmissibilidade da variante P.1, propomos algumas ações urgentes: o estabelecimento de uma vigilância genômica baseada em diagnóstico em múltiplos passos, iniciando com os testes do tipo RT-PCR até o sequenciamento; um esforço imediato na identificação de re-infecções associadas à nova variante, atualizando os seus protocolos de definição; e estudos sobre a eficácia das vacinas atualmente disponíveis no Brasil na vigência da nova variante. Propomos, ademais, o aprimoramento do sistema de vigilância em saúde brasileiro, que seja articulado com a vigilância genômica, de forma a responder mais oportunamente a emergências futuras. Chamamos os agentes públicos implicados na vigilância em saúde para que compartilhem dados e informações referentes à epidemia de forma clara, rápida e transparente. Finalmente propomos um maior engajamento na cooperação inter-institucional de todos os envolvidos na resposta e produção de conhecimento sobre a pandemia em nosso país.

Palavras-chave: COVID-19, vigilância, variantes, epidemia

## Abstract

This letter discusses the epidemic situation of Covid-19 in Brazil, in the face of the emergence of a new strain, called P1, more transmissible and with possible associated reinfection. Given the collapse of hospital care in Manaus in January 2021 and the results of three recent preprints, all of which found increased transmissibility of the P.1 variant, we propose some urgent actions: the establishment of genomic surveillance based on multi-step diagnostics, starting with RT-PCR type tests to sequencing; an immediate effort to identify reinfections associated with the new variant, updating its definition protocols; and studies on the efficacy of currently available vaccines in Brazil in respect to the new variant. We also propose the improvement of the Brazilian health surveillance system, which should be articulated with genomic surveillance, in order to respond more timely to future emergencies. We call on the public agents involved in health surveillance to share data and information regarding the epidemic in a clear, fast and transparent

way. Finally, we propose a greater engagement in inter-institutional cooperation of all those involved in the response and production of knowledge about the pandemic in our country.

Keywords: COVID-19, vigilance, variants, epidemic

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Todos os autores contribuíram igualmente para a carta.

Apoio financeiro: Os autores agradecem às seguintes agências de fomento : Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (FMDM, LSF and TPP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -- Brasil (processos: 315854/2020-0 para MEB, 141698/2018-7 para RLPS, 313055/2020-3 para PIP, 312559/2020-8 para MASMV, 311832/2017-2 para RAK, 305703/2019-6 para AAMS, 301631/2018-2 para MRD) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Brasil (processos: 2019/26310-2 and 2017/26770-8 para CF, 2018/26512-1 para OC, 2018/24037-4 para SP e 2016/01343-7 para RAK).

Com base em dados de Manaus, três pré-publicações recentes concluíram que a variante P.1 da SARS-CoV-2 é muito mais transmissível que as variantes que prevaleciam anteriormente na cidade. Apesar do uso de métodos e técnicas distintas, há uma convergência dos três trabalhos sobre a maior transmissibilidade da variante.

Naveca e colaboradores (1), usando métodos filogenéticos e sob a suposição de que reinfecções são raras, sugeriram que a variante P.1 é pelo menos duas vezes mais transmissível do que a linhagem parental, ao estimarem o número de reprodução efetiva ( $R_e$ ) em 2,2. Faria e colaboradores (2) integram dados de mortalidade e dados genômicos e, utilizando um modelo Bayesiano de dinâmica epidêmica, estimaram uma taxa de transmissibilidade da P.1. na ordem de 1,4 a 2,2 vezes superior à linhagem parental e com 25%-61% de evasão da imunidade. Coutinho e colaboradores (3) analisaram o número de hospitalizações ao longo do tempo desde que a variante surgiu em Novembro-2020 e o aumento concomitante na frequência da variante em amostras sequenciadas, e, com um modelo matemático do tipo SEIR (Suscetível, Exposto, Infectado, Recuperado), ajustaram parâmetros de transmissibilidade e probabilidade de reinfecção. Este terceiro estudo encontrou transmissibilidade 2,6 (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 2,4-2,8) vezes superior à da linhagem da variante “selvagem”, sendo que as reinfecções representam 28% dos casos desde a introdução da variante. As três diferentes metodologias não só concluíram que a transmissibilidade da variante P.1 é de fato elevada, como chegaram a conclusões semelhantes quanto à sua magnitude.

É provável que as variantes de preocupação (*variants of concern* - VOC) já estejam disseminadas por todo o país. Em 4 de março de 2021, a Fiocruz divulgou nota técnica em que apresenta dados da distribuição de VOCs em diversos estados, mostrando que a porcentagem de casos de COVID-19 provocados pelas VOCs é altíssima, chegando a mais de 70% em alguns estados(4). Entre os oito estados investigados, apenas dois (Minas Gerais e Alagoas) apresentaram prevalência de variantes com mutações de preocupação abaixo de 50%. É importante destacar que o teste utilizado pela Fiocruz não discrimina entre as diferentes variantes de preocupação. Ao mesmo tempo, até o momento da redação desta carta, não há detalhes sobre o desenho amostral que deu origem a estes resultados, nem sobre sua significância estatística ou sobre o número de amostras analisadas. São informações obviamente disponíveis, dadas as prevalências divulgadas em valores percentuais. As lacunas de informação precisam ser rapidamente sanadas, a fim de dar embasamento à tomada de decisões e na implementação de medidas de enfrentamento à COVID-19.

Posto que a variante P.1, assim como a B.1.1.7, parece circular de forma ampla no país, apresentamos aqui considerações que julgamos importantes.

1. Como os estudos citados acima sugerem que a variante P.1 está se espalhando rapidamente em muitos estados brasileiros, um sistema de vigilância para detectá-la e subsidiar resposta em tempo oportuno deve ser implantado, idealmente integrando as vigilâncias epidemiológica e genômica. O Brasil dispõe de um número considerável de laboratórios com capacidade de realizar, ou efetivamente realizando, sequenciamento de SARS-CoV-2 espalhados pelo país, em especial a Rede Fiocruz, a Rede Vírus MCTI e a rede integrada pelos LACENS. Outras redes menores se encontram formadas por instituições acadêmicas, além de laboratórios privados. Apesar disso, até o momento, os resultados dos sequenciamentos e suas análises não têm sido disponibilizados oportunamente, dificultando sua utilidade em caso de emergência. Uma resposta mais imediata para complementar esses esforços seria estabelecer rotinas e critérios comuns, o que incluiria diagnóstico em múltiplos passos com base em: uso de testes de PCR comuns, testes de PCR capazes de identificar suspeitas de uma VOCs e, finalmente, sequenciamento, ajudando assim a acelerar a investigação genômica e o rastreamento rápido da disseminação de variantes de preocupação. Para que a estratégia seja eficaz nesta investida urgente de vigilância, a atuação sinérgica e um esforço conjunto devem ser feitos para coordenar os laboratórios públicos e privados, bem como secretarias municipais e estaduais de saúde.

2. Estudos que investiguem a capacidade da variante P.1 de escapar da imunidade previamente adquirida são imperativos. No momento, embora haja casos de reinfeção por P.1 confirmados, não existem resultados conclusivos sobre quão frequente eles são. Ainda mais urgente é o aprimoramento da vigilância de reinfeções. No protocolo atualmente utilizado são considerados casos suspeitos de reinfeção as pessoas com diagnóstico de infecções respiratórias por SARS-CoV-2, com intervalo de pelo menos 90 dias entre os dois eventos, ambos confirmados por exames de RT-PCR, ou sequenciamento do genoma viral, de forma a comprovar serem duas variantes distintas, na primeira e na segunda infecção (7). No entanto, são investigados apenas casos suspeitos para os quais há amostras biológicas dos dois eventos de infecção (7). A falta de amostras disponíveis e de apoio laboratorial, sobretudo dos LACENS, representa obstáculos na confirmação de dois episódios distintos de infecção com variantes virais diferentes. Além disso, há registros de reinfeções em intervalos bem menores que 90 dias. Assim, o que já sabemos aponta para a necessidade de redefinições de casos e de protocolos, bem como para melhorias na infra-estrutura, para que, assim, tenhamos uma vigilância, também, de reinfeções mais oportuna e de maior sensibilidade.

3. A eficácia das vacinas atuais a respeito à variante P.1 precisa ser estudada e respondida com urgência. Com exceção da evidência preliminar *in vitro* de títulos reduzidos de anticorpos neutralizantes com o uso de CoronaVac (5) e de relatos,

divulgados pela imprensa, sobre a manutenção presumida desses anticorpos para a vacina AstraZeneca / Oxford, muito pouco se sabe sobre a proteção conferida por vacinas contra as VOCs. Um preprint recente encontrou reatividade cruzada de anticorpos neutralizantes para P.1, induzidos pela infecção natural pela variante da África do Sul, B.1.351. (6). Esses dados sugerem que as vacinas atualizadas para a VOC que surgiu na África do Sul podem ser eficazes contra a P.1. Porém mais estudos são necessários para estabelecer se esse pode ser um caminho promissor para atualizações de vacinas. Além disso, é urgente a aceleração da vacinação, ampliando a oferta para populações de maior risco, bem como para outros grupos no Brasil.

Desde meados de fevereiro, houve aumento generalizado no número de casos e de óbitos pela COVID-19 na maioria dos estados brasileiros. Em vista dessa emergência em saúde pública, ações devem ser tomadas imediatamente para impedir a propagação do vírus, enquanto os esforços de vigilância de curto e médio prazo são fortalecidos. Sem estas estratégias, aumenta significativamente o risco de colapso da infraestrutura hospitalar, como observado em Manaus em janeiro e como já observado em outros estados e municípios no momento da redação desta carta. Notoriamente, na última quinzena de fevereiro de 2021, o aumento dos casos em várias regiões do país levou a uma sobrecarga do sistema hospitalar na maioria das cidades brasileiras mais populosas. Nelas, as taxas de ocupação hospitalar de leitos gerais e de UTI estavam próximas ou até mesmo acima de seu limite máximo, tanto em instituições públicas como em privadas, com importante contingente de pessoas que ficaram sem acesso a leitos de UTI quando havia necessidade clínica de seu uso.

Para evitar este quadro, é necessário que sejam implementadas ou reforçadas de forma imediata intervenções não-farmacológicas nos estados e municípios. Tais medidas incluem políticas rígidas de distanciamento físico que restrinjam significativamente a circulação de pessoas durante o dia e a noite, por um período mínimo de 21 dias e até que se observem reduções importantes na transmissão do vírus e no surgimento de casos novos e de hospitalizações.

Uma variante altamente transmissível acelera o ritmo da epidemia no Brasil e representa uma ameaça para os países vizinhos, bem como para o resto do mundo. De fato, a ameaça representada pela P.1 e por outras VOCs que podem surgir no Brasil, como resultado da epidemia descontrolada, já foi repercutida pela imprensa internacional. Até o momento, a P1 já foi encontrada em 26 países e a sua transmissão comunitária foi confirmada na Bélgica, Itália, Colômbia e Brasil. O governo federal brasileiro e vários governos locais têm se recusado repetidamente a adotar esforços de contenção baseados em dados científicos, particularmente restrições mais rigorosas ao funcionamento de serviços não essenciais, ações eficazes de testagem seguida de isolamento de pessoas com infecções ativas e rastreamento de seus contatos, políticas para restringir viagens internacionais e domésticas, e outras medidas não farmacológicas necessárias para conter a

propagação de P.1. Na ausência destas medidas, que deveriam ser lideradas pelo governo federal, a coordenação intra e interestadual se faz mais essencial do que nunca.

Por fim, é imperativo aprimorar nosso sistema de vigilância em saúde, incluindo a vigilância virológica/genômica. Caso confirmados, os resultados de que vários estados têm alta circulação de VOC, isso quer dizer que fomos incapazes de detectar a chegada destas variantes à tempo oportuno, só sendo capazes de detectá-las quando representam a maioria dos casos. Sabemos que a incapacidade do nosso sistema de vigilância em responder oportunamente neste episódio tem causas estruturais, como o subfinanciamento da saúde pública e da ciência brasileiras. É neste contexto que fazemos um chamado aos agentes públicos para que compartilhem dados e informações referentes à epidemia de forma clara, rápida e transparente. Também é fundamental o engajamento das instituições em ações coordenadas que integrem LACENs, Rede Fiocruz, grupos de pesquisa e rede privada. A comunidade científica, os gestores e os sanitaristas brasileiros precisam enfrentar estas questões para que o Brasil melhore sua capacidade de resposta à pandemia, às variantes do SARS-CoV-2 e a outras emergências de saúde pública no futuro.

#### Referências

1. Naveca F, Nascimento V, Souza V, Corado A, Nascimento F, Silva G et al. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P. 1. 2021, pre print: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-275494/v1>.
2. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Silva CD, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv* 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>
3. Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, da Silva RP, Canton O, et al. Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for the P. 1 variant of the SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252706>.
4. Comunicado Fiocruz de 04 de março de 2021, [https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/comunicado\\_variantes\\_de\\_preocupacao\\_fiocruz\\_2\\_2021-03-04.pdf](https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/comunicado_variantes_de_preocupacao_fiocruz_2_2021-03-04.pdf), acessada em 12/3/2021.
5. Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra, LD Toledo-Teixeira DA, Parise, PL et al. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by

Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3793486> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3793486>

6. Thandeka Moyo-Gwete, Mashudu Madzivhandila, Zanele Makhado, Frances Ayres, Donald Mhlanga, Brent Oosthuysen, et al, SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *BioRxiv* 2021.03.06.434193; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.06.434193>
7. Nota Técnica Nº 52/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS - Ministério da Saúde , 29 de outubro de 2020. [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/10/11-sei\\_nota-reinfeccao.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/10/11-sei_nota-reinfeccao.pdf). Acessado em 08/03/2021