

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

A emergência da nova variante P.1 do SARS-CoV-2 no Amazonas (Brasil) foi temporalmente associada a uma mudança no perfil da mortalidade devido a COVID-19, segundo sexo e idade

Andre Ricardo Ribas Freitas, Otto Albuquerque Beckedorff, Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, Andre M Siqueira, Daniel Barros de Castro, Cristiano Fernandes da Costa, Daniele Rocha Queiróz Lemos, Eliana N C Barros

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2030>

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](#).
- 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): 2021-03-22

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-03-26

A emergência da nova variante P.1 do SARS-CoV-2 no Amazonas (Brasil) foi temporalmente associada a uma mudança no perfil da mortalidade devido a COVID-19, segundo sexo e idade

André Ricardo Ribas Freitas¹, Otto Albuquerque Beckedorff¹, Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti², Andre M Siqueira³, Daniel Barros de Castro⁴, Cristiano Fernandes da Costa⁴, Daniele Rocha Queiróz Lemos⁵, Eliana N C Barros⁶

¹Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic de Campinas, Campinas-SP

²Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

³Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz-RJ

⁴Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas-AM

⁵Faculdade de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza-CE

⁶Centro de Farmacovigilância, Segurança Clínica e Gestão de Risco do Instituto Butantan-SP

Autor correspondente: André Ricardo Ribas Freitas; andre.freitas@slmandic.edu.br

Resumo

Introdução

Desde o final de 2020 tem havido grande preocupação internacional com as variantes do SARS-CoV-2: B.1.1.7, identificada no Reino Unido; B.1.351, descoberta na África do Sul e P.1, que emergiu inicialmente estado brasileiro do Amazonas. As três variantes foram associadas a aumento na transmissibilidade e piora da situação epidemiológica nos locais onde se expandiram. A linhagem B.1.1.7 foi associada ao aumento da taxa de letalidade no Reino Unido. Ainda não existem estudos conclusivos sobre letalidade das outras duas variantes. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil de mortalidade antes e depois da emergência da linhagem P.1 no Amazonas.

Métodos

Analisamos os dados do sistema nacional de vigilância epidemiológica, comparando dois momentos epidemiológicos distintos: durante o pico da primeira onda, entre abril e maio de 2020, e em janeiro de 2021, mês em que a nova variante passou a predominar. Calculamos as taxas de mortalidade, letalidade e letalidade entre pacientes internados, todas as taxas foram calculadas por idade e por sexo e determinados os intervalos de confiança de 95%.

Achados

Observamos que na segunda onda houve maior incidência e aumento na proporção de casos de COVID-19 nas faixas etárias mais jovens. Observou-se, também, um aumento na proporção de mulheres entre os casos de SARI de 40% (2.709) na primeira onda para 47% (2.898) na segunda

onda e entre mortes por COVID-19 de 34% (1,051) para 47% (1.724), respectivamente. Além disso, a proporção de mortes entre 20 e 59 anos aumentou em ambos os sexos. A letalidade entre os hospitalizados na população entre 20 e 39 anos durante a segunda onda foi 2.7 vezes a primeira onda [razão de taxas sexo feminino=2,71; CI(95%)=1,9-3,9], $p<0.0001$; razão de taxas sexo masculino=2.70(2.0-3.7)), na população geral as razões de taxa foram 1,15(1,1-1,2) no sexo feminino e 0,78(0,7-0,8) no sexo masculino.

Interpretação

Observamos mudanças no padrão de mortalidade por COVID-19 entre as faixas etárias e sexo simultaneamente à emergência da linhagem P.1, sugerindo mudanças nos perfis de patogenicidade e virulência, novos estudos são necessários para melhor compreensão das variantes do SARS-CoV-2 e suas consequências na saúde da população.

Financiamento

Não houve financiamento para este estudo.

The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and gender profile of COVID-19 mortality

André Ricardo Ribas Freitas – andre.freitas@slmandic.edu.br – Professor de Epidemiologia – Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic de Campinas, Campinas-SP - <http://orcid.org/0000-0003-0291-7771>

Otto Albuquerque Beckedorff - - Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic de Campinas, Campinas-SP, - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1657-0473>

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti — Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3440-1182>

Andre M Siqueira - - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas iocruz - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2208-0294>

Daniel Barros de Castro - Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5969-544X>

Cristiano Fernandes da Costa - Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7821-5752>

Daniele Rocha Queiróz Lemos - Faculdade de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza-CE - ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2687-3785>

Eliana N C Barros - Centro de Farmacovigilância, Segurança Clínica e Gestão de Risco do Instituto Butantan - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-4337>

Abstract

Background

Since the end of 2020, there has been a great deal of international concern about the variants of SARS-COV-2 B.1.1.7, identified in the United Kingdom; B.1.351 discovered in South Africa and P.1, originating from the Brazilian state of Amazonas. The three variants were associated with an increase in transmissibility and worsening of the epidemiological situation in the places where they expanded. The lineage B.1.1.7 was associated with the increase in case fatality rate in the United Kingdom. There are still no studies on the case fatality rate of the other two variants. The aim of this study was to analyze the mortality profile before and after the emergence of the P.1 strain in the Amazonas state.

Methods

We analyzed data from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System, SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe), comparing two distinct epidemiological periods: during the peak of the first wave, between April and May 2020, and in January 2021 (the second wave), the month in which the new variant came to predominate. We calculated mortality rates, overall case fatality rate and case fatality rate among hospitalized

patients; all rates were calculated by age and gender and 95% confidence intervals (95% CI) were determined.

Findings

We observed that in the second wave there were a higher incidence and an increase in the proportion of cases of COVID-19 in the younger age groups. There was also an increase in the proportion of women among Severe Acute Respiratory Infection (SARI) cases from 40% (2,709) in the first wave to 47% (2,898) in the second wave and in the proportion of deaths due to COVID-19 between the two periods varying from 34% (1,051) to 47% (1,724), respectively. In addition, the proportion of deaths among people between 20 and 59 years old has increased in both sexes. The case fatality rate among those hospitalized in the population between 20 and 39 years old during the second wave was 2.7 times the rate observed in the first wave (female rate ratio = 2.71; 95% CI: 1.9-3.9], $p < 0.0001$; male rate ratio = 2.70, 95%CI:2.0-3.7), and in the general population the rate ratios were 1.15 (95% CI: 1.1-1.2) in females and 0.78 (95% CI: 0.7-0.8) in males].

Interpretation

Based on this prompt analysis of the epidemiological scenario in the Amazonas state, the observed changes in the pattern of mortality due to COVID-19 between age groups and gender simultaneously with the emergence of the P.1 strain suggest changes in the pathogenicity and virulence profile of this new variant. Further studies are needed to better understanding of SARS-CoV-2 variants profile and their impact for the health population.

Funding

There was no funding for this study.

Key-words: covid-19; epidemiology; mortality; P.1; variants; SARS-CoV-2

Introdução

Desde o início da pandemia COVID-19, em março de 2020, existe a preocupação com a possibilidade de surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 com maior transmissibilidade ou virulência. No final de 2020 e início de 2021 três novas linhagens de SARS-CoV-2 foram identificadas mundialmente e consideradas *Variant of Concern* (VOC). A variante B.1.1.7 (também conhecida como 20I/501Y.V1 ou VOC-202012/01) foi identificada no Reino Unido e carrega a mutação N501Y que aumenta a afinidade do vírus pelo receptor ACE-2, o que pode explicar a sua rápida expansão,^{1,2} associada ao agravamento da situação epidemiológica no Reino Unido, Portugal e outros países da Europa entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021.¹ Esta linhagem foi considerada mais transmissível e mais letal que as linhagens dominantes no Reino Unido anteriormente.^{2,3} A variante B.1.351 (501Y.V2 ou 20H/501Y.V2) foi identificada na África do Sul, e carrega três importantes mutações (K417N, E484K e N501Y), parecendo ser mais transmissível e menos vulnerável a anticorpos gerados por uma infecção anterior ou por vacina.⁴ Ainda não existem estudos sobre a severidade clínica associada a esta linhagem.

A variante P.1 (20J/501Y.V3 ou VOC-202101/02) foi identificada pela primeira vez em quatro viajantes no Japão, que retornavam do estado do Amazonas (Brasil) em 2 de janeiro de 2021.⁵ A linhagem P.1 possui um conjunto grande de mutações entre as quais se destacam a K417T, E484K e N501Y.⁶ Imediatamente após a identificação desta variante as autoridades de saúde pública alertaram sobre o risco potencial de disseminação mais rápida ou agravamento dos resultados clínicos da doença por coronavírus (COVID-19). A proporção de amostras de pacientes com COVID-19 em Manaus (capital do Estado do Amazonas, região Norte do país) com linhagens identificadas como P.1 que não circulavam até novembro de 2020, passou a 52,2% (CI95% 40,5-63,8) em dezembro, para 85,4% (CI95% 72,5-93,1) em janeiro de 2021.⁷ Nesse contexto, observou-se um aumento abrupto do número das internações hospitalares pela COVID-19 em Manaus, o que causou colapso do sistema de saúde local.⁸ Estudos iniciais estimaram que a linhagem P.1 pode ser entre 1,4 e 2,2 vezes mais transmissível que suas precursoras,^{9,10} isto pode ajudar a explicar a rápida piora da situação epidemiológica naquela localidade. Apesar de ter havido um grande aumento no número de mortes por COVID-19 no estado a partir de dezembro de 2020, não é possível, ainda, afirmar se isto se deveu exclusivamente ao aumento no número total de casos associados à crise nos serviços de saúde ou se houve, também, uma mudança no padrão de gravidade da doença devido a circulação de uma nova variante.⁹

Com o objetivo de descrever e identificar potenciais mudanças no perfil de mortalidade associadas temporalmente à emergência da linhagem P1 no estado do Amazonas, nós utilizamos os dados do sistema nacional de vigilância epidemiológica, disponíveis publicamente para analisar o perfil epidemiológico dos casos de COVID-19 ocorridos naquele estado em dois momentos epidemiológicos distintos: durante do pico da primeira onda, entre abril e maio de 2020, e em janeiro de 2021, mês em que a nova variante passou a predominar.

Metodologia

Desenho do estudo

Fizemos um estudo retrospectivo dos casos de COVID-19 reportados ao Ministério da Saúde por meio do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe). O SIVEP-Gripe é composto por dois bancos de dados distintos, um referente a pacientes com formas brandas da COVID-19, síndrome gripal (influenza-like illness (ILI)) tratados em regime ambulatorial, e outro referente aos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (severe acute respiratory infections (SARI)). A notificação de casos suspeitos e confirmados de COVID-19 é obrigatória no Brasil, tanto nos serviços públicos como nos serviços privados de saúde.

Nós acessamos as informações sobre os dados demográficos, etnicidade autorreferida, dados clínicos, comorbidades, internação, admissão na UTI, necessidade de suporte ventilatório e datas de início dos sintomas, admissão hospitalar e desfecho. Os bancos de dados foram disponibilizados pelo Ministério da Saúde através de site público com dados anonimizados. O período de análise incluiu o ano de 2020 até a semana epidemiológica 5 de 2021, com dados exportados no dia 1 de março deste ano.

Incluímos todos os pacientes com SARI classificados como confirmados para COVID-19 por critério laboratorial, clínico, clínico-epidemiológico ou clínico-radiológico, segundo as diretrizes brasileiras que seguem as recomendações da Organização Mundial de Saúde.¹¹ As estimativas de população por sexo e faixa etária, para 2020, foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Análise de dados

Calculamos todas as taxas por idade e por sexo e os intervalos de confiança de 95%. Para cálculo da taxa de incidência utilizamos o total de casos de infecção pela COVID-19 registrada no banco de dados de síndrome gripal (ILI). Com base neste total de casos calculamos a taxa de mortalidade e letalidade, utilizamos todos os casos de mortes confirmada por COVID-19 reportados no SIVEP-Gripe. Para cálculo da taxa de letalidade dos hospitalizados por COVID-19 utilizamos os casos e mortes por COVID-19 entre os pacientes internados (excluímos do cálculo os casos e mortes não hospitalares). Usamos medianas e intervalos interquartis (IQR) para apresentar as variáveis numéricas e calculamos as frequências e proporções para as variáveis categóricas.

Dividimos o tempo de análise em três períodos diferentes, o período abril e maio de 2020 foi definido como primeira onda, o período entre junho e novembro foi definido como período interepidêmico, o mês de janeiro de 2021 foi definido como a segunda onda. Não incluímos no estudo o mês de dezembro de 2020 por ter sido o período em que houve a substituição das linhagens antigas de SARS-CoV-2 pela linhagem P.1, que é a linhagem de interesse.⁷ Também não incluímos na análise os casos com início de sintomas em fevereiro em razão de muitos ainda não terem desfecho final ou encerramento até o momento da extração do banco de dados. As análises foram realizadas considerando sempre a data de início de sintomas e para o cálculo das taxas de letalidade só foram considerados os casos cuja evolução estivesse encerrada.¹² Para avaliar o

impacto das ondas epidêmicas na mortalidade comparamos as taxas de letalidade em pacientes hospitalizados calculando a razão de taxas dos períodos epidêmicos (primeira e segunda ondas) e não epidêmicos e seus respectivos intervalos de confiança.

Os dados foram analisados usando o software STATA 16, seguimos as recomendações das diretrizes STROBE, checklist no apêndice. Por se tratar de dados abertos e anônimos, esta análise não exigiu aprovação de nenhum comitê de ética em pesquisa.

Resultados

Na primeira onda da pandemia de COVID-19 no Amazonas foram registrados 46.342 casos e, na segunda onda, 61.273 casos, sendo que o pico e a inclinação da curva também foram maiores na segunda onda (figura 1). A segunda onda teve maior incidência e houve aumento na proporção de casos de COVID-19 nas faixas etárias mais jovens (a distribuição por sexo e faixa etária dos casos de ILI por COVID-19 estão apresentados no apêndice 1).

O número de casos de SARI no período analisado da primeira onda (abril-maio/2020) foi 6.816 casos e o de mortes foi de 3.094. No período analisado da segunda onda (janeiro/2021) foram registrados 6.142 casos e 3.664 mortes (tabela 1). A proporção de mulheres entre os casos de SARI aumentou de 40% (2.709) na primeira onda para 47% (2.898) na segunda, a proporção de mulheres entre as mortes por COVID-19 também aumentou passando de 34% (1.041) para 47% (1.724) das mortes na segunda onda. Na segunda onda, 56% dos casos de SARI (2.691) não tinham comorbidades, uma proporção maior que os 43% (3.919 casos) da primeira onda. A mediana da idade entre os casos de SARI foi 59(45-71) na primeira onda e 60(44-72) na segunda onda. No entanto entre os mortos por COVID-19 houve uma diferença maior, na primeira onda a mediana de idade foi 69 anos (IQR=60-79) e na segunda foi 65anos (IQR=54-76). A proporção de pacientes sem doenças preexistentes entre os casos de SARI e mortes por COVID-19 foi maior na primeira onda (43% (3.919 casos) e 31% (945 casos), respectivamente) do que na segunda (56% (2,691 casos) e 50% (1,842 mortes) respectivamente, tabela 1).

Houve aumento na proporção de mortes entre 20 e 59 anos em ambos os sexos. Na população feminina a proporção de mortes nesta faixa etária, na primeira onda, era de 24% (255 mortes) e foi para 33% (570 mortes) na segunda onda. Na população masculina a proporção de mortes entre 20 e 59 anos foi de 24% (493 mortes) na primeira onda para 38% na segunda onda (747 mortes) (Tabela 2).

As taxas de mortalidade e de letalidade aumentaram com a idade em ambos os sexos, nas duas ondas. A taxa global de mortalidade feminina foi maior na segunda onda do que na primeira, as taxas de mortalidade foram mais altas em todas as faixas etárias. As diferenças nas taxas de mortalidade entre as ondas foram maiores nas faixas etárias entre 20 e 39 anos (razão de taxas=1.96(1.4-2.8)) e 40 e 59 anos (razão de taxas=2.31(2-2.7)). As taxas de letalidade aumentaram significativamente em todas as faixas etárias femininas a partir dos 40 anos, mas o aumento foi maior entre 40 e 59 anos. (tabela 2)

A taxa de mortalidade masculina foi menor na segunda onda do que na primeira. No entanto, as taxas de mortalidade e letalidade nas faixas etárias entre 20 e 59 anos foram maiores na segunda onda. Diferente da população feminina, as taxas de mortalidade e letalidade nas faixas etárias de 60 a 79 anos e 80 anos ou mais foram menores na segunda onda do que na primeira. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de letalidade dos homens maiores de 80 anos quando comparamos as duas ondas.

As taxas de letalidade entre pacientes hospitalizados foram maiores quanto maior a idade em ambos os sexos e nas duas ondas (tabela 3). Comparando a primeira e a segunda onda observamos que entre as mulheres houve um aumento na taxa de letalidade hospitalar em todas as faixas etárias. O aumento na taxa de letalidade hospitalar feminina não foi homogênea nas diferentes faixas etárias, a variação foi maior nas faixas etárias de 20 a 39 anos (razão de taxas=2,71 (1,9-3,9), $p=0,0001$) e 40 a 59 anos (razão de taxas=2,1 (1,8-2,5), $p <0,0001$) e não foi estatisticamente significativo entre menores de 20 anos (tabela 3).

Entre os homens houve aumento na taxa de letalidade entre os pacientes hospitalizados em todas as faixas etárias, com exceção dos maiores de 80 anos. O aumento na taxa de letalidade hospitalar entre os homens foi maior nas faixas etárias de 20 a 39 anos (razão de taxas=2,7 (2,0-3,7), $p<0,0001$) e 40 a 59 anos (razão de taxas=1,58 (1,4-1,8), $p <0,0001$) (tabela 3).

O gráfico 2 compara as taxas de letalidade hospitalar da primeira e segunda onda com a taxa de letalidade hospitalar do período interepidêmico. Podemos observar que a primeira onda pandêmica apresentou taxas de mortalidades hospitalares mais altas que no período interepidêmico em ambos os sexos (razão de taxas feminina=1,73 (1,6-1,9), $p<0,0001$; razão de taxas masculina =1,58 (1,4-1,7), $p<0,0001$) e em todas as faixas etárias de modo homogêneo. Na segunda onda houve um aumento maior na mortalidade feminina (razão de taxas = 2,58 (2,4-2,8), $p<0,0001$) que na masculina (razão de taxas=2,14 (2,0-2,3), $p<0,0001$), além disto o aumento não foi homogêneo nas diferentes faixas etárias, houve um aumento mais expressivo da mortalidade nas faixas etárias até 59 anos em ambos os sexos.

Discussão

A análise dos dados de mortalidade sugere que houve uma mudança no padrão de mortalidade por sexo e faixa etária quando comparamos a primeira onda da pandemia de COVID-19 no Amazonas, em que predominaram as linhagens B.1.1.28, B.1.1.29 e B.1.1.33 do SARS-CoV-2, e a segunda onda pandêmica, em que predominou a linhagem emergente P.1. Houve proporção maior de mulheres e da população entre 20 e 59 anos de ambos sexos entre as mortes no período em que predominou a linhagem P.1 quando comparado com períodos em que predominaram as linhagens anteriores. A taxa de mortalidade feminina global por COVID-19 na segunda onda foi 1,64 vezes a mortalidade da primeira onda (IC=(1,5-1,8)), mas a mudança foi maior nas faixas entre 20 e 39 anos e 40 a 59 anos (razão de taxas respectivamente = 1,96 (1,4-2,8) e 2,31 (2,0-2,7)), sugerindo que estas faixas etárias tenham sido desproporcionalmente mais afetadas na segunda onda que na primeira. Já a mortalidade global por COVID-19 no sexo masculino foi semelhante na comparação entre as duas ondas, com razão de taxas de 0,95 (0,9-1,0). No entanto, os achados sugerem que o risco de morte entre homens adultos de 20 e 39 anos na segunda onda foi mais que o dobro quando comparado com a primeira onda (razão de taxa=2,1 (1,6-2,8), $p<0.0001$). Nos homens entre 40 a 59 anos a razão de taxas foi de 1,42 ((1,3-1,6), $p<0,0001$) representando um aumento de risco também nesta faixa etária. Inversamente, entre os homens de 60 a 79 anos e maiores de 80 anos as taxas de mortalidade por COVID-19 foram menores na segunda onda que na primeira (razão de taxas=0,82(0,8-0,9) e 0,63(0,5-0,7), respectivamente).

A letalidade entre os hospitalizados na população entre 20 e 39 anos durante a segunda onda foi 2,7 vezes a primeira onda (razão de taxas feminina=2,71(1,9-3,9), $p<0.0001$; razão de taxas masculina=2,70(2,0-3,7), $p<0,0001$). Além da gravidade dos casos internados, a taxa de letalidade hospitalar varia de acordo a demanda por assistência à saúde e a disponibilidade de recursos humanos e materiais.^{13,14} No entanto, a mudança no padrão etário foi consistente em diferentes indicadores de mortalidade (taxa de mortalidade, taxa de letalidade e taxa letalidade hospitalar), sugerindo uma maior gravidade entre adultos jovens de ambos os sexos e população geral do sexo feminino. Estes achados são, também, compatíveis com estudos que mostraram que a carga viral em infecções por P.1 foram significativamente mais altas do que nas infecções não-P.1 em homens entre 18 e 59 anos ($P = 0,0005$), mulheres entre 18 e 59 anos ($P<0,0001$) e mulheres com mais 59 anos ($P = 0,0149$); mas não significativamente diferente em homens com mais de 59 anos ($P=0,4624$).¹⁵ Este conjunto de achados sugere uma mudança no perfil de virulência do SARS-CoV-2 coincidente com a emergência da linhagem P.1 no Estado do Amazonas. Reforçando a hipótese de mudança no padrão de virulência houve diminuição na mediana da idade entre os mortos e aumento na proporção pacientes sem doenças preexistentes entre os casos de SARI e mortes por COVID-19 (SARI) da segunda onda (tabela 1).

A mortalidade por COVID-19 no Amazonas sofreu grande influência da sobrecarga do sistema de saúde local que foi colapsado tanto na primeira como na segunda onda, isto deve ter contribuído para que a letalidade hospitalar tenha sido maior tanto na primeira onda como na segunda, quando comparamos com o período interepidêmico.¹³ A proporção de pacientes com SARI que foi hospitalizada num único mês segunda onda (86%, 5.281 hospitalizações) foi menor que nos dois meses analisados da primeira onda (94%, 6.411 hospitalizações), sugerindo que tenha havido durante a segunda onda uma escassez maior de leitos no sistema hospitalar, que teve que absorver

uma demanda maior de pacientes em um período menor de tempo. Estes aspectos poderiam estar associados a um aumento nas taxas de mortalidade, letalidade e letalidade hospitalar conforme já observado em outras situações.^{13,14} Este excesso de demanda, no entanto, não explica completamente a heterogeneidade no aumento dos indicadores de mortalidade entre os sexos e entre as faixas etárias.

O aumento da taxa de letalidade hospitalar na segunda onda poderia ter sido consequência estrita de sobrecarga no sistema de saúde, que foi mais exigido do que na primeira onda, no entanto, se esta fosse a única explicação o aumento seria mais homogêneo entre as diferentes faixas etárias e sexo como ocorreu na primeira onda quando comparada com o período interepidêmico (figura 2). Conforme a resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM Nº 2.156/2016), em uma situação em que há escassez de vagas para a quantidade de pacientes, as vagas de internação devem ser direcionadas com prioridade aos “pacientes que necessitam de intervenções de suporte à vida, com alta probabilidade de recuperação e sem nenhuma limitação de suporte terapêutico”. Assim, se a escassez fosse a justificativa para a heterogeneidade, o esperado seria um aumento maior na mortalidade entre os idosos e pacientes do sexo masculino, que apresentam, sabidamente, pior prognóstico para esta doença. A figura 2 mostra que quando comparamos a letalidade hospitalar da primeira onda com a do período interepidêmico (períodos em que predominaram as linhagens B.1.1.28, B.1.1.29 e B.1.1.33), observamos que houve um aumento (razão de taxas >1) e este aumento de taxa de letalidade hospitalar foi razoavelmente homogêneo entre os sexos e as diferentes faixas etárias. No entanto, quando comparamos a segunda onda pandêmica (que predominou a linhagem P.1) com o período interepidêmico a diferença na letalidade hospitalar foi maior na feminina global e entre menores de 60 de ambos os sexos.

A emergência da linhagem B.1.1.7 no Reino Unido foi associada a uma rápida piora do quadro epidemiológico com um aumento na taxa de transmissão estimado entre 43–90%,² houve simultaneamente um aumento na proporção de casos entre os adultos jovens.¹ A análise de uma coorte de base populacional realizada pelo Public Health England encontrou uma taxa de risco de morte para indivíduos infectados pela linhagem B.1.1.7 de 1,65 (95%CI 1,21-2,25) em comparação com as linhagens anteriores, não foram reportados resultados por faixa etária.¹⁶ O aumento na mortalidade entre os infectados por esta linhagem não parece ter sido consequência de aumento na taxa de letalidade hospitalar, conforme resultados de estudo baseado em pacientes internados realizados pela iniciativa *Coronavirus Clinical Information Network* (COCIN) do Reino Unido.¹⁶ A emergência da linhagem 501Y.V2 foi associada a uma rápida deterioração da situação epidemiológica e a transmissibilidade foi estimada em 1,56 (95% credible interval (CrI): 1,50-1,74) em relação às precursoras,¹⁷ este mesmo estudo sugere que pode ter havido algum aumento na gravidade da doença, sem mais detalhes.

Nossos achados sugerem que simultaneamente à emergência de linhagem P.1 no estado do Amazonas houve aumento na proporção de mortes no conjunto das mulheres e nas populações entre 20 e 59 anos de ambos os sexos. Houve, também, aumentos relativos nas diferentes faixas etárias e sexos nas taxas de mortalidade, letalidade e letalidade hospitalar. No nosso conhecimento estas são as primeiras evidências de que as VOC, em particular a P.1, pode afetar de maneira diferente homens e mulheres de diferentes faixas etárias quando comparadas com as linhagens anteriores, sugerindo mudanças nos perfis de patogenicidade e virulência. Novos estudos ainda

devem ser feitos integrando áreas de epidemiologia, virologia, clínica e imunologia para ampliar o conhecimento sobre a dinâmica da COVID-19 e apoiar as recomendações das medidas de prevenção e controle.

Limitações do estudo

Este estudo ecológico apresenta algumas limitações inerentes ao desenho do estudo, a saber: a utilização de dados secundários dos sistemas de informação em saúde no Brasil representa uma ampla cobertura populacional e têm sido amplamente utilizados em análises epidemiológicas da pandemia de COVID-19 no Brasil, no entanto, podem apresentar problemas na qualidade e integridade dos dados registrados; esta é uma análise inicial em que uma gama limitada de variáveis disponíveis foi avaliada e fatores de risco individuais adicionais não foram explorados profundamente. Apesar dessas limitações, os resultados apresentados neste estudo podem sugerir uma potencial associação causal entre a exposição à nova variante do SARS-CoV-2 (P.1) e a mudança do perfil epidemiológico no Brasil que devem ser consideradas como hipóteses a serem avaliadas em estudos subsequentes.

Declaração

Os autores declaram que este é um estudo feito por iniciativa dos próprios investigadores, não representando a opinião das instituições às quais são afiliados. Declaram também que, em razão da relevância do assunto, uma versão em inglês de mesmo conteúdo está sendo avaliada para publicação em outra plataforma. Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Contribution

André Ricardo Ribas Freitas: conceptualisation, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, validation, visualisation, writing – original draft, and writing – review & editing.

Otto Albuquerque Beckedorff: have accessed verified the underlying data, writing – review & editing.

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti: writing – review & editing

Andre M Siqueira: writing – review & editing

Daniel Barros de Castro: data curation, have accessed verified the underlying data

Cristiano Fernandes da Costa: data curation, have accessed verified the underlying data

Daniele Rocha Queiróz Lemos: writing – original draft, writing – review & editing

Eliana Nogueira Castro de Barros: writing – original draft, writing – review & editing

Bibliografia

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. Stockholm, 2021.
- 2 Davies NG, Abbott S, Barnard RC, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science (New York, NY)* 2021; published online March 3. DOI:10.1126/science.abg3055.
- 3 Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2021; **372**: n579.
- 4 Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, *et al.* Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature* 2021; : 1–8.
- 5 Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, *et al.* Novel SARS-CoV-2 Variant Identified in Travelers from Brazil to Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2021; **27**. DOI:10.3201/eid2704.210138.
- 6 Ribas Freitas AR, Giovanetti M, Alcantara LCJ. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. *InterAmerican Journal of Medicine and Health* 2021; **4**. DOI:10.31005/iajmh.v4i.181.
- 7 Faria NR, Claro IM, Candido D, *et al.* Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - Virological. *virological.org* 2021; published online Jan. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (accessed Feb 6, 2021).
- 8 Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet*. 2021; **397**: 452–5.
- 9 Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, *et al.* Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2021; : 2021.02.26.21252554.
- 10 Freitas ARR, Giovanetti M, Alcantara LCJ. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *InterAmerican Journal of Medicine and Health* 2021; **4**. DOI:10.31005/iajmh.v4i.181.
- 11 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância epidemiológica emergência de Saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Brasília, 2020 <http://www.saude.gov.br/svs> (accessed March 10, 2021).
- 12 Freitas ARR, Napimoga M, Donalizio MR. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil* 2020; **29**: e2020119.
- 13 Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; **0**. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30560-9.
- 14 Navaratnam A v, Gray WK, Day J, Wendon J, Briggs TWR. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using

- administrative data. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; **0**. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30579-8.
- 15 Naveca F, Souza V, Corado A, *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; published online Feb 25. DOI:10.21203/rs.3.rs-275494/v1.
 - 16 Horby P, Huntley C, Davies N, *et al.* NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B.1.1.7 - GOV.UK. 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117> (accessed March 10, 2021).
 - 17 Pearson CAB, Russell TW, Davies N, *et al.* Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa | CMMID Repository. 2021 <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html> (accessed March 10, 2021).

Table 1 - Demographic, clinical data and evolution of patients with severe acute respiratory infection (SARI) confirmed in the first and second waves of COVID-19 in the State of Amazonas.

	Wave 1 (April 1, to May 31, 2020)	Wave 2 (Jan 1, to Jan 31, 2021)
SARI cases (n)	6,816	6,142
Deaths (n)	3,094	3,664
Sex, female		
Among all SARI cases	2,709(40%)	2,898(47%)
Among deaths	1,051(34%)	1,724(47%)
Age, yearsYears old		
Among all SARI cases	60(44-72)	59(45-71)
Among deaths	69(60-79)	65(54-76)
Residence area		
Manaus city	4,339(64%)	4,238(69%)
Urban area	6,164(90%)	5,215(85%)
Ethnicity		
Pardo (mixed ethnicity)	5,329(78%)	5,123(83%)
White	483(7%)	472(8%)
Indigenous	208(3%)	72(1%)
Black	113(2%)	70(1%)
Asian	49(1%)	28(0%)
N.D.	634(9%)	377(6%)
Symptoms		
Fever	5,832(86%)	4,555(74%)
Cough	5,719(84%)	4,571(74%)
Sore throat	3,076(45%)	2,370(39%)
Dyspnoea	5,393(79%)	4,813(78%)
Diarrhea	1,182(17%)	863(14%)
Vomiting	637(9%)	483(8%)
Others	1,901(28%)	1,294(21%)
Underlying conditions		
Cardiopathy	1,900(28%)	1,258(20%)
Diabetes	1,688(25%)	1,077(18%)
Obesity	190(3%)	329(5%)
Neurological disease	160(2%)	90(1%)
Asthma	147(2%)	88(1%)
Chronic liver disease	64(1%)	29(0%)
Hematological disease	62(1%)	33(1%)
Other	1,849(27%)	1,015(17%)
Without underlying conditions		
Among all SARI	3,919(43%)	2,691(56%)
Among deaths	945(31%)	1,842(50%)
Case management		
Hospitalization	6,411(94%)	5,281(86%)
UTI	1,375(20%)	1,083(18%)
Invasive ventilation	1,251(23%)	1,126(25%)
Non invasive respiratory support	2,988(54%)	2,420(55%)
Time (means, days) since symptoms onset until		
Hospitalization	7(4-11)	8(4-11)
Death	17(12-28)	15(9.25-21)
Discharge	12(7-19)	15(10-22)
Diagnostic criteria		
Laboratory	6,258(92%)	4,259(69%)
Clinical-epidemiological	217(3%)	321(5%)
Clinical	59(1%)	686(11%)
Clinical-radiological	232(3%)	702(11%)
N. D.	50(1%)	174(3%)

Table 3 - Hospitalizations, deaths, mortality rate and case fatality rate due to COVID-19 confirmed in the first and second waves in Amazonas (2020-2021)

Sex, age	Hospitalizations				In-hospital mortality				Case fatality rates for patients admitted			
	Apr-Mai 2020		Jan 2021		Apr-Mai 2020		Jan 2021		Apr-Mai 2020(a)	Jan 2021(b)	Rate ratio (b/a)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	deaths/100cases (95%CI)	deaths/100cases (95%CI)	RR (95%CI)	p
Female												
0-19 ys	114	4.5	54	2.2	8	0.8	9	0.6	7(2.2-11.9)	16.7(5.8-27.6)	2.38(0.8-7.1)	0.0821
20 - 39 ys	496	19.4	339	13.8	53	5.6	98	6.6	10.7(7.8-13.6)	28.9(23.2-34.6)	2.71(1.9-3.9)	<0.0001
40 - 59 ys	693	27.2	765	31.2	178	18.7	412	27.6	25.7(21.9-29.5)	53.9(48.7-59.1)	2.1(1.8-2.5)	<0.0001
60 - 79 ys	915	35.9	993	40.4	488	51.2	718	48.1	53.3(48.6-58.1)	72.3(67-77.6)	1.36(1.2-1.5)	<0.0001
80 and more	333	13.1	304	12.4	227	23.8	257	17.2	68.2(59.3-77)	84.5(74.2-94.9)	1.24(1-1.5)	<0.05
All ages	2551	100.0	2455	100.0	954	100.0	1494	100.0	37.4(35-39.8)	60.9(57.8-63.9)	1.63(1.5-1.8)	<0.0001
% of female	40%		46%		34%		47%					
Male												
0-19 ys	128	3.3	52	1.8	11	0.6	12	0.7	8.6(3.5-13.7)	23.1(10-36.1)	2.69(1.1-6.7)	<0.05
20 - 39 ys	495	12.8	355	12.6	66	3.5	128	7.6	13.3(10.1-16.6)	36.1(29.8-42.3)	2.70(2-3.7)	<0.0001
40 - 59 ys	1197	31.0	1057	37.4	386	20.7	539	31.9	32.2(29-35.5)	51(46.7-55.3)	1.58(1.4-1.8)	<0.0001
60 - 79 ys	1553	40.2	1093	38.7	1007	54.0	793	47.0	64.8(60.8-68.8)	72.6(67.5-77.6)	1.12(1-1.2)	<0.05
80 and more	487	12.6	269	9.5	396	21.2	216	12.8	81.3(73.3-89.3)	80.3(69.6-91)	0.99(0.8-1.2)	0.885
All ages	3860	100.0	2826	100.0	1866	100.0	1688	100.0	48.3(46.1-50.5)	59.7(56.9-62.6)	1.24(1.2-1.3)	<0.0001
% of male	60%		54%		66%		53%					
Total	6411		5281		2820		3182					

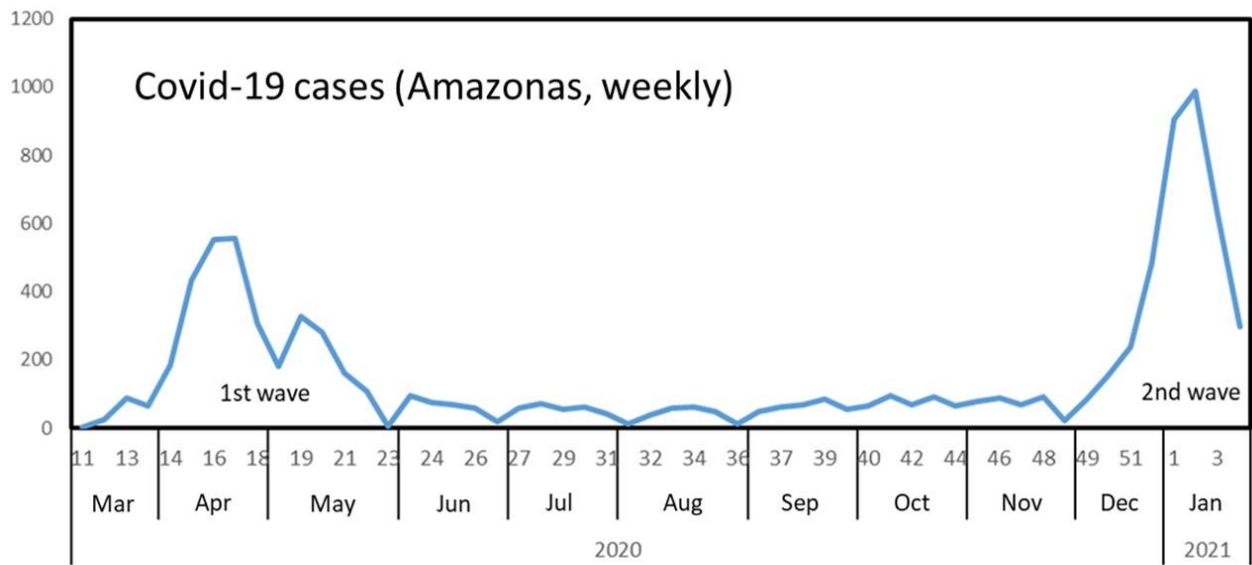


Figure 1 - Weekly confirmed cases of COVID-19 in the State of Amazonas (Mar 2020- Jan 2021)

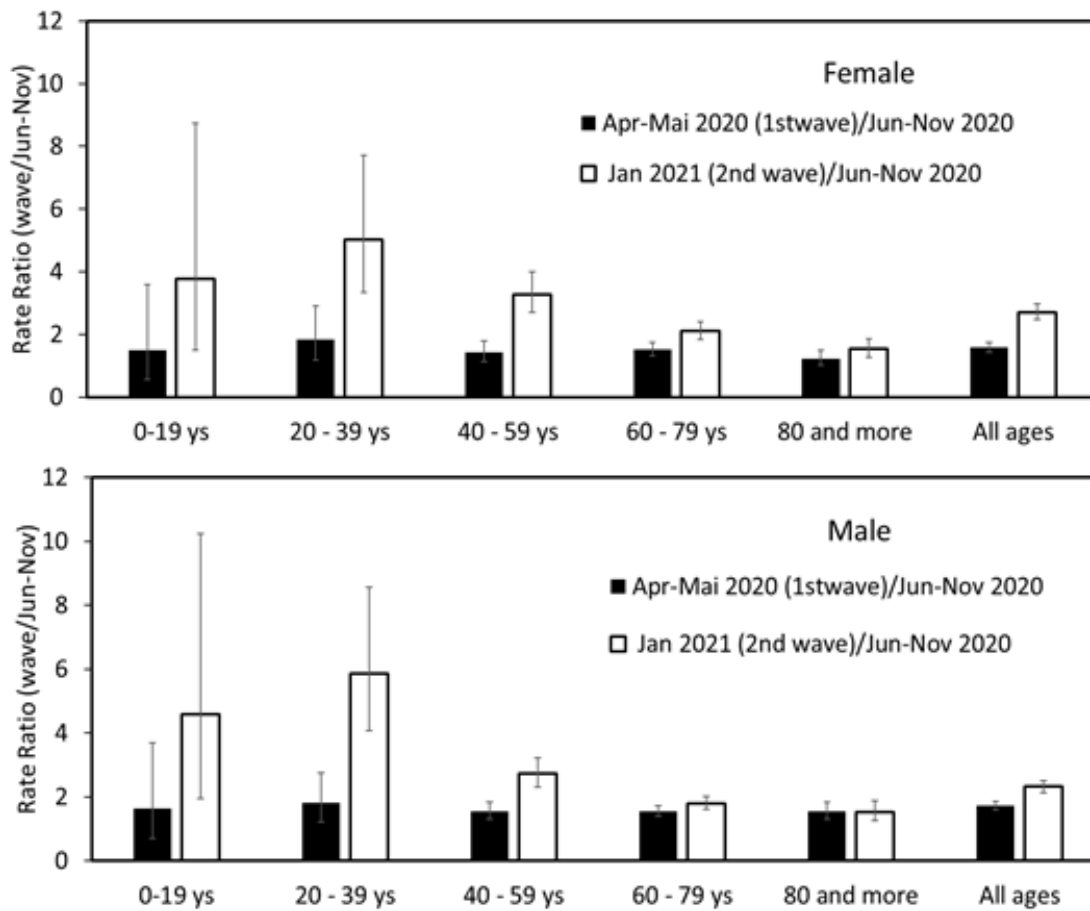


Figure 2 - Case fatality rate ratio of patients hospitalized for COVID-19 in the State of Amazonas between epidemic and interepidemic periods (2020-2021), according to sex and age group. Black columns refer to the case fatality rate among hospitalized in the first wave / interepidemic period. White columns refer to the case fatality rate among people in the second wave / inter-epidemic period. The error bar is the 95% confidence interval.

ANEXO

Cases and deaths by COVID-19 in the two waves in the State of Amazonas (2020-2021), according to age and sex.

Sex, age	Population (X1000)	Reported cases				Incidence rate (/1000pop)		
		Apr-Mai 2020		Jan 2021		Apr-Mai 2020(a)	Jan 2021(b)	Rate Ratio (b/a)
		n	%	n	%			
Female								
0-19 ys	789	1,681	7.0	3,335	9.8	2.1	4.2	1.98
20 - 39 ys	729	9,702	40.6	13,995	41.0	13.3	19.2	1.44
40 - 59 ys	422	8,848	37.0	12,219	35.8	21.0	29.0	1.38
60 - 79 ys	142	3,009	12.6	4,003	11.7	21.2	28.2	1.33
80 and more	20	672	2.8	575	1.7	34.0	29.1	0.86
Total	2,102	23,912	100.0	34,127	100.0	11.4	16.2	1.43
Male								
0-19 ys	826	1,316	5.9	2,550	9.4	1.6	3.1	1.94
20 - 39 ys	737	8,285	36.9	10,502	38.7	11.2	14.2	1.27
40 - 59 ys	426	8,486	37.8	10,007	36.9	19.9	23.5	1.18
60 - 79 ys	135	3,610	16.1	3,618	13.3	26.8	26.8	1.00
80 and more	14	733	3.3	469	1.7	53.9	34.5	0.64
Total	2,138	22,430	100.0	27,146	100.0	10.5	12.7	1.21