

# O Brasil perante as novas variantes de SARS-CoV-2: emergências e desafios em saúde pública

*Brazil in the face of new SARS-CoV-2 variants: emergencies and challenges in public health*

Flavia Maria Darcie Marquitti<sup>I</sup>, Renato Mendes Coutinho<sup>I</sup>, Leonardo Souto Ferreira<sup>III</sup>, Marcelo Eduardo Borges<sup>IV</sup>, Tatiana Pineda Portella<sup>V</sup>, Rafael Lopes Paixão da Silva<sup>III</sup>, Otavio Canton<sup>III</sup>, Silas Poloni<sup>III</sup>, Caroline Franco<sup>III</sup>, Verônica Coelho<sup>VI</sup>, Lorena Barberia<sup>VII</sup>, Monica de Bolle<sup>VIII</sup>, Alexandra Crispim Boing<sup>IX</sup>, Maria Rita Donalísio<sup>X</sup>, Antonio Fernando Boing<sup>IX</sup>, Antônio Augusto Moura da Silva<sup>XI</sup>, Paulo Inácio Prado<sup>V</sup>, Maria Amélia de Sousa Mascena Veras<sup>XII</sup>, Roberto André Kraenkel<sup>III</sup>

**RESUMO:** Este artigo discute a situação epidêmica da COVID-19 no Brasil diante do aparecimento de uma nova linhagem, chamada P.1, mais transmissível e com possível reinfecção associada. Tendo em vista o colapso do atendimento hospitalar em Manaus em janeiro de 2021 e os resultados de três *preprints* recentes, dos quais todos encontraram 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 transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) até o sequenciamento; um esforço imediato na identificação de reinfecções associadas à nova variante, com a atualização dos protocolos de definição; e estudos sobre a eficácia das vacinas disponíveis no Brasil na vigência da nova variante. Propomos, ademais, o aprimoramento do sistema de vigilância em saúde brasileiro para 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 maior engajamento na cooperação interinstitucional de todos os envolvidos na resposta e produção de conhecimento sobre a pandemia em nosso país.

**Palavras-chave:** Infecções por coronavírus. Vigilância. Epidemias.

<sup>I</sup>Universidade Estadual de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

<sup>II</sup>Universidade Federal do ABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>III</sup>Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>IV</sup>Observatório COVID-19 – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>V</sup>Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VI</sup>Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VII</sup>Departamento de Ciência Política, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VIII</sup>Johns Hopkins University – Baltimore (MD), Estados Unidos.

<sup>IX</sup>Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis (SC), Brasil.

<sup>X</sup>Departamento Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

<sup>XI</sup>Universidade Federal do Maranhão – São Luís (MA), Brasil.

<sup>XII</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

**Autor correspondente:** Roberto André Kraenkel. Instituto de Física Teórica, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Rua Dr. Bento Teobaldo Ferraz, 271, Barra Funda, CEP: 01140-070, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: roberto.kraenkel@unesp.br

**Conflito de interesses:** nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (processos: 315854/2020-0, 141698/2018-7, 313055/2020-3, 312559/2020-8, 311832/2017-2, 305703/2019-6, 301631/2018-2) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (processos: 2019/26310-2 e 2017/26770-8, 2018/26512-1, 2018/24037-4 e 2016/01343-7).

**ABSTRACT:** This article discusses the epidemic situation of Covid-19 in Brazil, in the face of the emergence of a new strain called P.1, which is more transmissible and may be associated with reinfection. Given the collapse of hospital care in Manaus in January 2021 and the results of three recent preprints, each that reports increased transmissibility of the P.1 variant, we propose some urgent measures. Genomic surveillance based on multi-step diagnostics, starting with RT-PCR type tests and up to sequencing, should be established. Efforts to identify reinfections associated with this variant and the update of its definition in protocols should be prioritized, and studies on the efficacy of currently available vaccines in Brazil concerning the new variant should be conducted. We also propose improving the Brazilian health surveillance system such that genomic surveillance is coordinated and thereby better able to respond to future emergencies in a more timely fashion. 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:** Coronavirus infections. Surveillance. Epidemics.

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 convergência dos três trabalhos sobre a maior transmissibilidade da variante.

Naveca et al.<sup>1</sup>, usando métodos filogenéticos e sob a suposição de que reinfeções 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 et al.<sup>2</sup> integram dados de mortalidade e dados genômicos e, utilizando um modelo bayesiano de dinâmica epidêmica, estimaram a taxa de transmissibilidade da P.1. na ordem de 1,4 a 2,2 vezes acima da linhagem parental e com 25–61% de evasão da imunidade. Coutinho et al.<sup>3</sup> analisaram o número de hospitalizações ao longo do tempo desde que a variante surgiu em novembro de 2020 e o aumento concomitante na frequência da variante em amostras sequenciadas, e, com um modelo matemático do tipo suscetível, exposto, infectado, recuperado (SEIR), ajustaram parâmetros de transmissibilidade e probabilidade de reinfeção. Esse terceiro estudo encontrou transmissibilidade de 2,6 (intervalo de confiança de 95% (IC95%) 2,4 – 2,8) vezes superior à da linhagem da variante “selvagem”, e as reinfeções 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 VOC em diversos estados, mostrando que a porcentagem de casos de COVID-19 provocados pelas VOC é altíssima, chegando a mais de 70% em alguns estados<sup>4</sup>. 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 esses 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 à implementação de medidas de enfrentamento da 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.

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 espalhados pelo país com capacidade de realizar, ou efetivamente realizando, sequenciamento de SARS-CoV-2, especialmente a Rede Fiocruz, a Rede Vírus do Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) e a rede integrada pelos laboratórios centrais de saúde pública (LACEN). Outras redes menores encontram-se 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, o que dificulta sua utilidade em caso de emergência. Uma resposta mais imediata para complementar esses esforços seria o estabelecimento de rotinas e critérios comuns, o que incluiria diagnóstico em múltiplos passos com base em: uso de testes de RT-PCR comuns, testes de PCR capazes de identificar suspeitas de uma VOC e, finalmente, sequenciamento. Isso ajudaria a acelerar a investigação genômica e o rastreamento rápido da disseminação de variantes de preocupação. Para que a estratégia seja eficaz nessa investida urgente de vigilância, a atuação sinérgica e um esforço conjunto devem ser feitos para coordenar os laboratórios públicos e privados, bem como as secretarias municipais e estaduais de saúde.

Estudos que investiguem a capacidade da variante P.1 de escapar da imunidade previamente adquirida são imperativos. No momento, embora haja casos de reinfecção por P.1 confirmados, não existem resultados conclusivos sobre quão frequente eles são. Ainda mais urgente é o aprimoramento da vigilância de reinfecções. No protocolo atualmente utilizado, são considerados casos suspeitos de reinfecção 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 que são duas variantes distintas na primeira e na segunda infecção<sup>5</sup>. No entanto, são investigados apenas casos suspeitos para os quais há amostras biológicas dos dois eventos de infecção<sup>5</sup>. A falta de amostras disponíveis e de apoio laboratorial, sobretudo dos LACEN, representa obstáculos na confirmação de dois episódios distintos de infecção com variantes virais diferentes. Além disso, há registros de reinfecções em intervalos bem menores que 90 dias. Assim, o que já sabemos aponta a necessidade de redefinições de casos e de protocolos, bem como de melhorias na infraestrutura, para que tenhamos uma vigilância mais oportuna e de maior sensibilidade também de reinfecções.

A eficácia das vacinas atuais com 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<sup>6</sup> 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 VOC. 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<sup>7</sup>. 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, com a ampliação da 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 essas 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 à sobrecarga do sistema hospitalar na maioria das cidades brasileiras mais populosas. Nelas, as taxas de ocupação hospitalar de leitos gerais e de unidades de terapia intensiva (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 esse 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, 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 VOC que podem surgir no Brasil como resultado da epidemia descontrolada já foi repercutida pela imprensa internacional. Até o momento, a P.1 já foi encontrada em 26 países e a sua transmissão comunitária foi confirmada na Bélgica, na Itália, na Colômbia e no 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 dessas medidas, que deveriam ser lideradas pelo governo federal, a coordenação intra e interestadual faz-se mais essencial do que nunca.

Por fim, é imperativo aprimorar nosso sistema de vigilância em saúde, incluindo a vigilância virológica/genômica. Caso sejam confirmados os resultados de que vários estados têm alta circulação de VOC, isso equivalerá a dizer que fomos incapazes de detectar a chegada dessas variantes em tempo oportuno, e que só somos capazes de detectá-las quando representam a maioria dos casos. Sabemos que a incapacidade do nosso sistema de vigilância de responder oportunamente neste episódio tem causas estruturais, como o subfinanciamento da saúde pública e da ciência brasileiras. É nesse 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 LACEN, Rede Fiocruz, grupos de pesquisa e rede privada. A comunidade científica, os gestores e os sanitaristas brasileiros precisam enfrentar essas 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. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-275494/v1>
2. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>
3. Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, Silva RP, Canton O, et al. Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for SARS-CoV-2 P.1 variant. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252706>
4. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz detecta mutação associada a variantes de preocupação do Sars-Cov-2 em diversos estados do país [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2021 [acessado em 12 mar. 2021]. Disponível em: [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). Acesso em: 12 mar. 2021.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 52/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2020 [acessado em 8 mar. 2021]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/10/11-sei\\_notareinfeccao.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/10/11-sei_notareinfeccao.pdf)
6. 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. Lancet 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3793486>
7. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. BioRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.06.434193>

Recebido em: 17/03/2021

Aceito em: 23/03/2021

Preprint em: 23/03/2021

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

**Contribuição dos autores:** Todos os autores contribuíram igualmente para o artigo.

