



PROEXC
PRÓ-REITORIA
DE EXTENSÃO E CULTURA

Título original: Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil

Título Traduzido: Evolução e propagação epidêmica da SARS-CoV-2 no Brasil

Autores: Darlan S. Candido^{1,2,*}, Ingra M. Claro^{2,3,*}, Jaqueline G. de Jesus^{2,3,*}, William M. Souza^{4,*}, Filipe R. R. Moreira^{5,*}, Simon Dellicour^{6,7,*}, Thomas A. Mellan^{8,*}, Louis du Plessis¹, Rafael H. M. Pereira⁹, Flavia C. S. Sales^{2,3}, Erika R. Manuli^{2,3}, Julien Thézé¹⁰, Luiz Almeida¹¹, Mariane T. Menezes⁵, Carolina M. Voloch⁵, Marcilio J. Fumagalli⁴, Thaís M. Coletti^{2,3}, Camila A. M. da Silva^{2,3}, Mariana S. Ramundo^{2,3}, Mariene R. Amorim¹², Henrique H. Hoeltgebaum¹³, Swapnil Mishra⁸, Mandev S. Gill⁷, Luiz M. Carvalho¹⁴, Lewis F. Buss², Carlos A. Prete Jr¹⁵, Jordan Ashworth¹⁶, Helder I. Nakaya¹⁷, Pedro S. Peixoto¹⁸, Oliver J. Brady^{19,20}, Samuel M. Nicholls²¹, Amilcar Tanuri⁵, Átila D. Rossi⁵, Carlos K.V. Braga⁹, Alexandra L. Gerber¹¹, Ana Paula de C. Guimarães¹¹, Nelson Gaburo Jr²², Cecila Salete Alencar²³, Alessandro C.S. Ferreira²⁴, Cristiano X. Lima^{25,26}, José Eduardo Levi²⁷, Celso Granato²⁸, Giulia M. Ferreira²⁹, Ronaldo S. Francisco Jr¹¹, Fabiana Granja^{12,30}, Marcia T. Garcia³¹, Maria Luiza Moretti³¹, Mauricio W. Perroud Jr³², Terezinha M. P. P. Castifeiras³³, Carolina S. Lazari³⁴, Sarah C. Hill^{1,35}, Andreza Aruska de Souza Santos³⁶, Camila L. Simeoni¹², Julia Forato¹², Andrei C. Sposito³⁷, Angelica Z. Schreiber³⁸, Magnun N. N. Santos³⁸, Camila Zolini de Sá³⁹, Renan P. Souza³⁹, Luciana C. Resende-Moreira⁴⁰, Mauro M. Teixeira⁴¹, Josy Hubner⁴², Patricia A. F. Leme⁴³, Rennan G. Moreira⁴⁴, Maurício L. Nogueira⁴⁵, Neil M. Ferguson⁸, Silvia F. Costa^{2,3}, José Luiz Proença-Modena¹², Ana Tereza R. Vasconcelos¹¹, Samir Bhatt⁸, Philippe Lemey⁷, Chieh-Hsi Wu⁴⁶, Andrew Rambaut⁴⁷, Nick J. Loman²¹, Renato S. Aguiar³⁹, Oliver G. Pybus¹, Ester C. Sabino^{2,3,†}, Nuno Rodrigues Faria^{1,2,8,†}

Projeto Covid-19 e a Matemática das Epidemias - Fazendo a Ponte entre Ciência e Sociedade

Tradução: Danillo Barros de Souza e Jonatas Teodomiro

Síntese: Camila Sousa e Júlia Lyra

Coordenação: Felipe Wergete Cruz

Introdução

Atualmente o Brasil possui uma das maiores epidemias de SARS-CoV-2 no mundo. Devido a quantidade limitada de dados, avaliar o impacto de intervenções não-farmacêuticas (NPIs) sobre a propagação do vírus continua um desafio. Com mais de 100 introduções diferentes do vírus, a Covid-19 entrou no país sobretudo através de cidades que recebem voos internacionais. Isto levou o estudo a crer que, apesar da diminuição da taxa de reprodutibilidade da doença em estados como Rio de Janeiro e São Paulo, as medidas de isolamento social não obtiveram êxito no controle do novo coronavírus.

A maior parte (76%) das *estirpes* (grupo de descendentes com um ancestral comum que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas) brasileiras caem em 3 clados (grupos de organismos originados de um único ancestral comum exclusivo) que foram introduzidos da Europa entre 22 de fevereiro e 11 de março de 2020. É o que aponta um recente estudo publicado pela revista *Science*, fruto de uma parceria entre instituições brasileiras e britânicas, como a Universidade de Oxford.

Destrinchando

Os pesquisadores fizeram o sequenciamento de 427 genomas do vírus obtidos em 85 municípios de 18 estados de todas as regiões do Brasil (Fig. 2A). Para isso, os cientistas usaram amostras coletadas entre 5 de março e 30 de abril de 2020. Para cada estado, o tempo entre o primeiro caso reportado e a data de coleta da primeira sequência analisada naquele estado é de apenas 4.5 dias em média (Fig. 2A).

Para oito estados, genomas foram obtidos de amostras coletadas em até 6 dias antes da notificação do primeiro caso. Genomas sequenciados foram obtidos de amostras coletados numa média de 4 dias (variando entre 0 e 29 dias) após o começo dos sintomas de Covid-19 e foram gerados em 3 laboratórios usando sequenciamento harmonizado e protocolos de bioinformática.

Especificamente, o número de genomas por estados se correlaciona fortemente com o número de casos de síndromes respiratórias agudas graves (em inglês, *SARI*) por SARS-CoV-2 e casos da infecção de origens desconhecidas por estado.

O estudo combinou também os dados epidemiológicos aos genômicos para investigar a transmissão do vírus em diferentes escalas e o impacto das medidas de intervenção não farmacêuticas (NPIs) no combate à pandemia no país.

A pesquisa utilizou um modelo *bayesiano semi-mecanístico* (modelo que estima os parâmetros da distribuição posterior usando um método de inferência estatística) para atualizar a probabilidade de uma hipótese. Tudo isso partindo de evidências ou informações disponíveis para analisar a estatística da mortalidade da *SARI*/dados de mobilidade humana para estimar mudanças diárias no número de reprodução.

Notas explicativas + gráficos

As NPIs no Brasil consistiram no fechamento de escolas implementado entre 12 e 23 de março de 2020 nos 27 estados do país, e fechamento de lojas entre 13 e 23 de março de

2020. Na cidade de São Paulo, escolas começaram a fechar em 16 de março e lojas fecharam 4 dias depois. No começo da epidemia, nós vimos que o $R_e > 3$ em São Paulo e no Rio de Janeiro, e que, simultaneamente com as medidas NPIs implementadas pelo estado, os valores do R_e caíram perto de 1.

A última etapa do estudo consistiu em relacionar as informações anteriores com dados de mobilidade urbana. Num período imediatamente após os NPIs, entre 21 e 31 de março de 2020, o R_e foi consistentemente menor que 1 na cidade de São Paulo (Fig. 1C).

Entretanto, após a queda inicial, o valor do R_e em São Paulo cresceu acima de 1 e aumentou com o tempo, algo que é associado ao crescimento na mobilidade populacional. Em 4 de maio de 2020, foi estimado que $R_e = 1.3$ tanto na cidade de São Paulo quanto na cidade do Rio de Janeiro (Tabela S1). O que significa que, embora insuficientes, as medidas de isolamento implementadas ajudaram a reduzir a taxa de transmissão do vírus.

A pesquisa estimou, ainda, que durante a primeira fase epidêmica, a propagação da SARS-CoV-2 foi majoritariamente local e dentro dos estados. Já a segunda fase foi caracterizada por movimentos de longa distância e pelo crescimento da epidemia fora da região sudeste do Brasil (Fig. 4A).

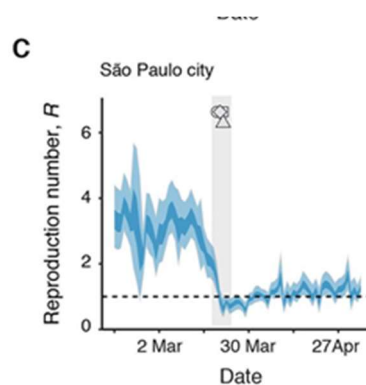


Fig. 1C Número de reprodução (R_e) ao longo do tempo para as cidades de São Paulo. R_e foi estimado usando uma abordagem Bayesiana incorporando número diário de mortes e 4 variáveis relacionadas aos dados de mobilidade. A linha pontilhada horizontal indica $R_e = 1$. A área cinza e os símbolos geométricos mostram o momento em que intervenções NPIs foram implementadas. Intervalos Bayesianos críveis (BCIs, 50 e 95%) são mostrados como áreas sombreadas.

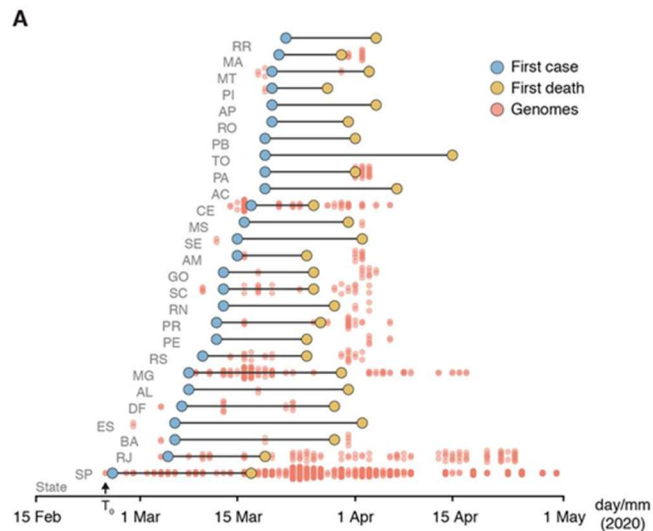


Fig. 2A Amostragem genômica espacialmente representativa. Gráfico de linha mostra o intervalo de tempo entre a data da coleta de amostras genômicas, a notificação do primeiro caso e da primeira morte de cada estado. As linhas vermelhas indicam o atraso entre a data de coleta da primeira sequência genômica e o primeiro caso reportado

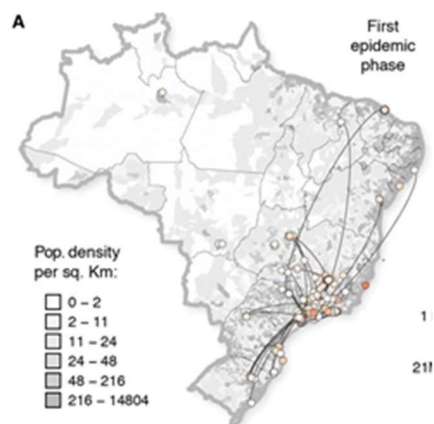


Fig. 4A Propagação da SARS-CoV-2 no Brasil. Reconstrução espaço-temporal da propagação de grupos de SARS-CoV-2 no Brasil contendo mais de duas sequências durante a primeira (esquerda) e a segunda fase epidêmica (direito). Círculos representam nodos da filogenia MCC e são coloridos de acordo com o momento que foram inferidos. Áreas sombreadas representam os 80% intervalos de densidade posterior mais altos e representam a incerteza das estimativas. As linhas sólidas denotam as ligações entre nodos e a direção do seu movimento. Sequências que pertencem a grupos com menos de 3 sequências também foram mostradas no gráfico com nenhuma linha conectando-as.

Tabela S1. Estimativas de R , número de reprodução com variação no tempo, para as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro com base nas mortes relatadas no conjunto de dados SARI SARS-CoV-2 (disponível em <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>, acessado no dia 1 de junho de 2020). R é estimado em 4 de maio de 2020 com 95% de intervalos de credibilidade bayesianos (BCIs). Os valores médios de 7 dias também são fornecidos de 27 de abril de 2020 a 4 de maio de 2020.

| City | R 95% BCI | R 95% BCI 7-day average |
|----------------|----------------|---------------------------|
| São Paulo | 1.3 (1.0, 1.6) | 1.2 (0.9, 1.7) |
| Rio de Janeiro | 1.3 (1.0, 1.6) | 1.2 (0.9, 1.5) |

Referências

- [1] K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin, E. C. Holmes, R. F. Garry, The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 26, 450-452 (2020).
- [2] F. Wu et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265-269 (2020).
- [3] WHO, "Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports" (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>, 2020).
- [4] H. Tian et al., An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science* 368, 638-642 (2020).
- [5] M. U. G. Kraemer et al., The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science* 368, 493-497 (2020).
- [6] A. Rambaut, Holmes, E. C., Hill, V., O'Toole, A., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., Pybus, O. G., A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 to assist genomic epidemiology. *bioRxiv* (2020).
- [7] T. W. Russell et al., Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveillance* 25 (2020).
- [8] R. Verity et al., Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 20, 669-677 (2020).
- [9] J. T. Wu et al., Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine* 26, 506-510 (2020).
- [10] R. Verity et al., Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
- [11] M. M. Arons et al., Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *The New England Journal of Medicine* 382, 2081-2090 (2020).

- [12] L. Ferretti et al., Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368 (2020).
- [13] K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell, Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro surveillance* 25, (2020).
- [14] Brazilian Ministry of Health. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID19) no Brasil pelo Ministério da Saúde (Available: <http://covid.saude.gov.br>) (2020).
- [15] W. M. de Souza et al., Epidemiological and clinical characteristics of the early phase of the COVID-19 epidemic in Brazil. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20077396> (2020).
- [16] J. Croda et al., COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 53, e20200167 (2020).
- [17] L. P. Garcia, E. Duarte, Nonpharmaceutical interventions for tackling the COVID-19 epidemic in Brazil. *Epidemiol Serv Saude* 29, e2020222 (2020).
- [18] S. B. Oliveira et al., Monitoring social distancing and SARS-CoV-2 transmission in Brazil using cell phone mobility data *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20082172> (2020).
- [19] S. M. Kissler, "Reductions in commuting mobility predict geographic differences in SARS-CoV-2 prevalence in New York City" (2020).
- [20] H. J. T. Unwin et al., Report 23: State-level tracking of COVID-19 in the United States (21-05-2020). <https://doi.org/10.25561/79231> (2020).
- [21] S. Flaxman et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID19 in Europe. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>, (2020).
- [22] T. A. Mellan et al., "Report 21 - Estimating COVID-19 cases and reproduction number in Brazil" (2020).
- [23] Y.-Z. Zhang, Holmes, E. C. "Novel 2019 coronavirus genomes" *Virological.org* <https://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (2020).
- [24] V. M. Corman et al., Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RTPCR. *Euro Surveillance* 25, (2020).
- [25] T. T. N. Thao et al., Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. *Nature* (2020).
- [26] M. Cotten et al., Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *Lancet* 382, 1993-2002 (2013).

- [27] M. Cotten et al., Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *mBio* 5 (2014).
- [28] G. Dudas, Carvalho, L. M., Rambaut A., Bedford, T., MERS-CoV spillover at the camelhuman interface. *eLife* <https://doi.org/10.7554/eLife.31257.002> (2018).
- [29] Z. Zhao et al., Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications. *BMC Evolutionary Biology* 4, 21 (2004).
- [30] S. Duchene, Featherstone, L., Hariitopoulou-Sinanidou, M., Rambaut, A., Lemey, P., Baele, G., Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.077735> (2020).
- [31] J. Lu et al., Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China. *Cell* (2020).
- [32] A. S. Gonzalez-Reiche et al., Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. *Science* (2020).
- [33] S. Dellicour et al., A phylodynamic workflow to rapidly gain insights into the dispersal history and dynamics of SARS-CoV-2 lineages. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.078758> (2020).

¹ Departamento de Zoologia, Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido

² Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

³ Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

⁴ Centro de Pesquisa em Virologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil

⁵ Departamento de Genética, Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

⁶ Laboratório de Epidemiologia Espacial, Université Libre de Bruxelles, Bruxelas, Bélgica

⁷ Departamento de Microbiologia, Imunologia e Transplante, Instituto Rega, KU Leuven, Leuven, Bélgica

⁸ MRC Centro de Análise Global de Doenças Infecciosas, J-IDEA, Colégio Imperial de Londres, Londres, Reino Unido

⁹ Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Brasília, Brasil

¹⁰ Universidade Clermont Auvergne, INRAE, VetAgro Sup, UMR EPIA, Saint-Genès-Champanelle, França.

- ¹¹ Laboratório de Bioinformática, Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, Brasil
- ¹² Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biologia e Grupo de Pesquisa de Medicina Experimental, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil
- ¹³ Departamento de Matemática, Colégio Imperial de Londres, Londres, Reino Unido
- ¹⁴ Escola de Matemática Aplicada (EMAp), Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, Brasil
- ¹⁵ Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- ¹⁶ Instituto Usher, Universidade de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido
- ¹⁷ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- ¹⁸ Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- ¹⁹ Departamento de Epidemiologia de Doenças Infecciosas, Faculdade de Epidemiologia e Saúde da População, Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido
- ²⁰ Centro de Modelagem Matemática de Doenças Infecciosas, Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido
- ²¹ Instituto de Microbiologia e Infecção, Universidade de Birmingham, Birmingham, Reino Unido
- ²² DB Diagnósticos do Brasil, São Paulo, Brasil
- ²³ LIM 03 Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- ²⁴ Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, Brasil
- ²⁵ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil
- ²⁶ Simile Instituto de Imunologia Aplicada Ltda, Belo Horizonte, Brasil
- ²⁷ Laboratório DASA, São Paulo, Brasil
- ²⁸ Laboratório Fleury, São Paulo, Brasil
- ²⁹ Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

³⁰ Centro de Estudos da Biodiversidade, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil

³¹ Divisão de Doenças Infecciosas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

³² Hospital Estadual Sumaré, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

³³ Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

³⁴ Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

³⁵ Departamento de Patobiologia e Ciências da População, Royal Veterinary College, Hatfield, Reino Unido

³⁶ Universidade de Oxford, Centro Latino-americano, Escola de Estudos Globais e de Área de Oxford, Oxford, Reino Unido

³⁷ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

³⁸ Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

³⁹ Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴⁰ Departamento de Botânica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴¹ Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴² Departamento de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴³ Centro de Saúde da Comunidade, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

⁴⁴ Centro de Laboratórios Multiusuários, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴⁵ Laboratório de Pesquisas em Virologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

⁴⁶ Ciências Matemáticas, Universidade de Southampton, Southampton, Reino Unido

⁴⁷ Instituto de Biologia Evolutiva, Universidade de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido

* Esses autores contribuíram de forma igual

