



**Informe Semanal nº15 de
Evidências sobre
Variantes de Atenção de
SARS-CoV-2**

DECIT/SCTIE/MS

27 de maio de 2021



2021 Ministério da Saúde

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Sem Derivações 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, no site do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tels.: (61) 3315-8975

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: genbr@saude.gov.br

Supervisão geral e organização:

Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS

Alessandra de Sá Earp Siqueira – DECIT/SCTIE/MS

Elaboração e Revisão:

Alef Janguas da Costa – DECIT/SCTIE/MS

Arthur Kenji Akimoto – DECIT/SCTIE/MS

Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS

Amanda Nogueira Brum Fontes – DECIT/SCTIE/MS

Julianna Peixoto Treptow – DECIT/SCTIE/MS

Rodrigo Theodoro Rocha – DECIT/SCTIE/MS

Projeto gráfico, diagramação e figuras:

Alef Janguas da Costa – DECIT/SCTIE/MS

Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS

Rodrigo Theodoro Rocha – DECIT/SCTIE/MS

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Informe Semanal nº 15 de Evidências sobre Variantes de Atenção de SARS-CoV-2 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia - Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

73 p.: il.

-
1. SARS-CoV-2
 2. Variantes de atenção - VOCs
 3. Política pública
-

Sumário

1	Apresentação	3
2	Contextualização	3
3	Variantes circulantes	6
3.1	Cenário Mundial	6
3.2	Cenário Brasileiro	8
4	Variantes de Preocupação	10
4.1	Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7	10
4.1.1	Identificação, distribuição e características	11
4.1.2	Transmissibilidade e diagnóstico	13
4.1.3	Severidade e manifestações clínicas	15
4.1.4	Imunidade, reinfecção e vacinação	16
4.2	Variante 501Y.V2, linhagem B.1.351	19
4.2.1	Identificação, distribuição e características	19
4.2.2	Transmissibilidade	21
4.2.3	Imunidade, reinfecção e vacinação	22
4.3	Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1	27
4.3.1	Transmissibilidade	29
4.3.2	Severidade e manifestações clínicas	31
4.3.3	Imunidade, infecção e vacinação	31

4.4	Variantes da linhagem B.1.617	34
4.4.1	Transmissibilidade	35
4.4.2	Severidade e manifestações clínicas	35
4.4.3	Imunidade, infecção e vacinação	35
4.5	Outras variantes de atenção para a saúde pública	36
4.5.1	Variante P.2, linhagem B.1.1.28.2	37
4.5.2	Novas VUIs	39
	Referências	46

1 Apresentação

O Informe Semanal de Evidências sobre Variantes de Atenção do SARS-CoV-2 é uma produção organizada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS). O documento tem o objetivo de acompanhar e relatar as mais recentes evidências descritas em publicações científicas e na literatura cinzenta sobre as principais variantes de SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e no mundo, bem como as implicações destas para a saúde. Para tanto, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados de indexação de periódicos científicos revisados pelos pares, de artigos no formato pré-print e de literatura cinzenta. Este informe tem caráter unicamente informativo e não representa uma recomendação oficial do MS sobre a temática. Os trechos destacados em itálico no corpo do texto consistem em novas informações oriundas da literatura científica e cinzenta publicadas no período de 17 a 23 de maio de 2021. Os demais trechos são referentes a informações já fornecidas em Informes anteriores.

2 Contextualização

A pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) suscita inúmeros desafios para os sistemas de saúde e relevantes impactos socioeconômicos em escala global. *Segundo informações da Organização Mundial de Saúde (OMS), até a data de elaboração deste informe (27 de maio de 2021), o mundo registrou mais de 168,04 milhões de casos confirmados de Covid-19 e mais de 3,49 milhões de óbitos relacionados à doença, o que configura a maior e mais desafiadora crise mundial de saúde pública já enfrentada [1]. No Brasil já foram notificados mais de 16,27 milhões de casos e 459,42 mil óbitos pela doença [2].*

Como esperado para um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 sofre um acúmulo natural, espontâneo e contínuo de mutações, que são mudanças na sequência de nucleotídeos do genoma. As mutações no genoma do vírus de RNA podem ocorrer por meio de três mecanismos principais, sendo eles: (a) ocorrência de erros durante o processo de replicação do genoma; (b) recombinação ou rearranjo com o material genético de outros vírus que coinfetam a mesma célula; e (c) indução por sistemas de modificação de RNA do hospedeiro como parte de sua resposta imunológica. Destaca-se que a maioria das mutações é irrelevante, podendo algumas destas, inclusive, configurar pressão seletiva negativa para o vírus. Entretanto, algumas mutações podem conferir vantagens seletivas positivas, como maior transmissibilidade e escape da resposta imunológica do hospedeiro.

As variantes virais surgem quando determinadas mutações se fixam e começam a ser disseminadas. Desta forma, o vírus original (ancestral) pode ter inúmeras variantes, cada uma com um grupo distinto de mutações. Já a linhagem é caracterizada como um conjunto de variantes que se diferenciam entre si e organizam-se em ramos, a partir de um vírus ancestral comum. Rambault e colaboradores, em uma publicação no periódico científico *Nature Microbiology* em julho de 2020, propuseram um sistema de classificação em linhagens, tendo como base grandes ramos que receberam a denominação de letras do alfabeto (A, B, C, D, etc), de acordo com o vírus ancestral [3]. Assim, à medida que diferenciações genéticas aliadas às evidências epidemiológicas surjam dentro de cada grande ramo, novas linhagens são designadas (e.g. A.1, A.2, B.1, B.1.1) (Figura 1).

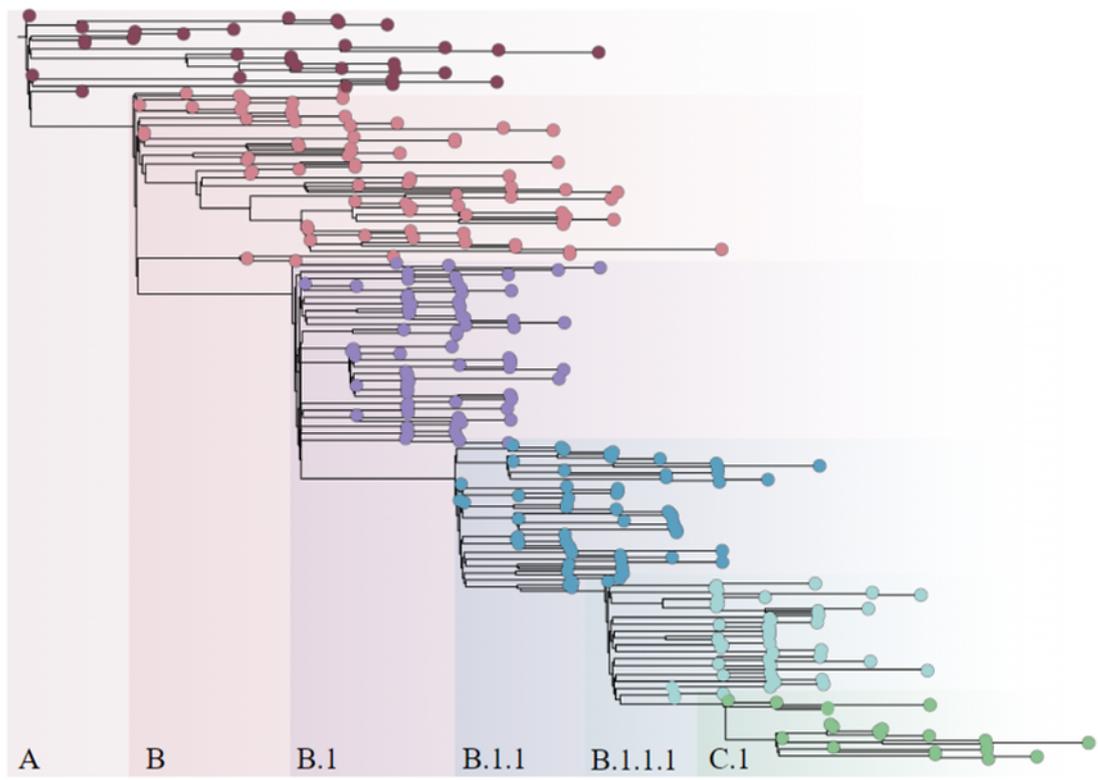


Figura 1: Sistema hierárquico de classificação de Rambault representando a evolução das linhagens virais e suas ramificações (Fonte: [4]). .

Considerando-se que em uma pandemia milhões de pessoas são infectadas em diferentes locais do mundo, infere-se que o processo evolutivo do vírus culminará no surgimento de diversas variantes e linhagens. Por este motivo, a vigilância epidemiológica e genômica são cruciais para o rastreamento do caminho que um vírus percorreu até chegar em uma determinada localidade. Essa estratégia também revela os impactos das mutações virais em relação à transmissibilidade, ao contágio e ao escape da resposta imunológica do hospedeiro. Além disso, a caracterização genômica em larga escala, como a realizada para o SARS-CoV-2, sem precedentes na história da humanidade, permitirá a identificação dos perfis de dispersão e das potenciais consequências das variantes de preocupação ou atenção (VOCs, do inglês variants of concern).

Este informe apresenta informações sumarizadas da literatura técnico-científica e cinzenta sobre as características, dispersão e o impacto das mutações das VOCs e das variantes sob investigação (VUIs, do inglês variants under investigation) de SARS-CoV-2 com o intuito de auxiliar a tomada de decisão baseada em evidência. As variantes sob investigação são as que possuem mutações com potencial para conferir vantagens seletivas, como maior patogenicidade. Quando a investigação científica gera evidência sobre a vantagem seletiva propiciada pelas mutações da VUI, é então designada como VOC.

3 Variantes circulantes

3.1 Cenário Mundial

Desde o surgimento do SARS-CoV-2, foram identificadas 1.520 variantes circulantes no mundo por meio do sequenciamento do genoma viral [4]. Algumas destas estão sob a vigilância de inúmeros países, devido, principalmente, à possível relação dessas variantes com os aumentos repentinos de novos casos, a severidade da doença e os efeitos prejudiciais sobre a eficácia das vacinas disponíveis e em desenvolvimento. Atualmente, quatro linhagens virais foram definidas como VOCs, já que as mutações presentes nestas potencialmente conferem vantagens seletivas ao SARS-CoV-2.

Tabela 1: Detecção das variantes de preocupação (VOCs) de SARS-CoV-2 no distrito federal e estados brasileiros.

Estado	Número de Genomas Sequenciados	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617
Acre	25				
Alagoas	160				
Amapá	38				
Amazonas	535				
Bahia	371				
Ceará	162				
Distrito Federal	26				
Espírito Santo	166				
Goiás	86				
Maranhão	108				
Mato Grosso	12				
Mato Grosso do Sul	81				
Minas Gerais	370				
Pará	231				
Paraíba	239				
Paraná	312				
Pernambuco	251				
Piauí	2				
Rio de Janeiro	1237				
Rio Grande do Norte	60				
Rio Grande do Sul	841				
Rondônia	33				
Roraima	13				
Santa Catarina	344				
São Paulo	1969				
Sergipe	156				
Tocantins	26				

3.2 Cenário Brasileiro

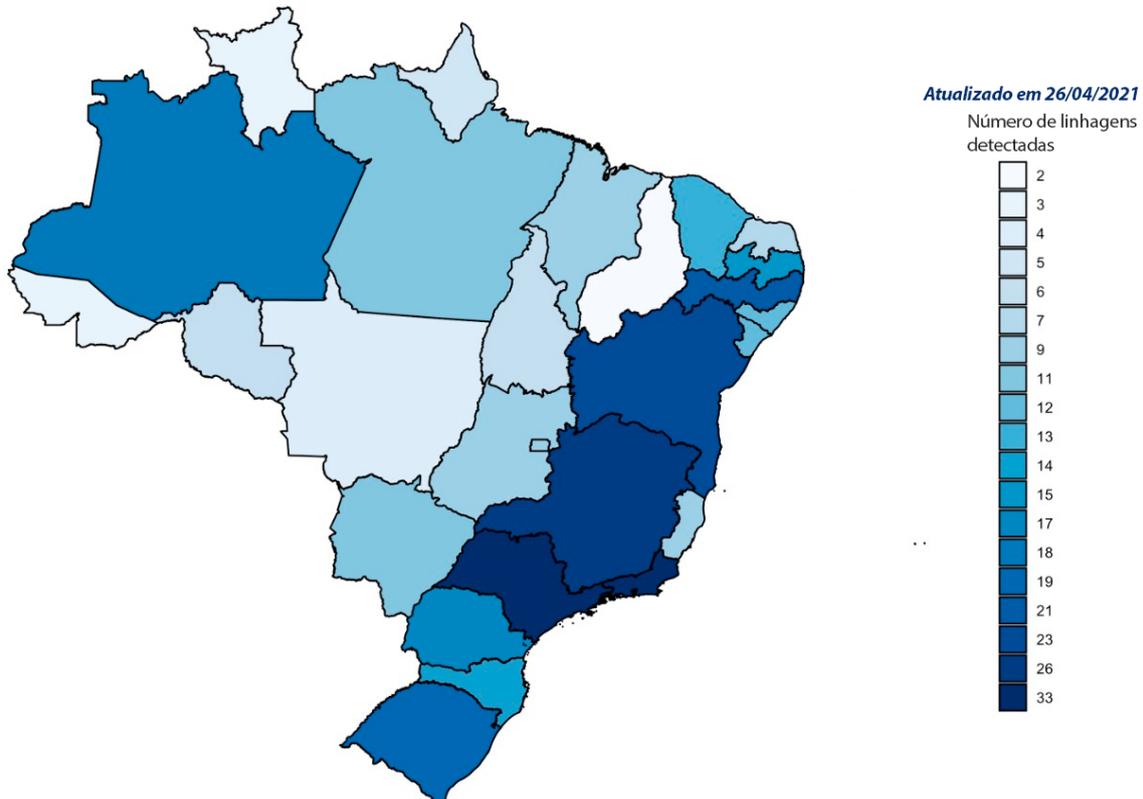


Figura 2: Quantidade de linhagens do SARS-CoV-2 detectadas nas Unidades da Federação (UF) brasileira (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

No Brasil, 30 diferentes linhagens do SARS-CoV-2 foram identificadas circulando no estado de São Paulo (Figura 2). À medida que mais genomas são sequenciados, observa-se uma mudança temporal na prevalência de circulação das linhagens de SARS-CoV-2 no país (Figura 3). Embora o Brasil tenha realizado o sequenciamento de uma quantidade reduzida de genomas completos de SARS-CoV-2 ($n=12.762$), observa-se que a linhagem predominante no país é a P.1 (91,9% dos genomas sequenciados), seguida por B.1.1.28 (3,6% dos genomas sequenciados), B.1.1.7 (3,3% dos genomas sequenciados), P.2 (0,6% dos genomas sequenciados) e outras linhagens (0,6% dos genomas sequenciados) (Figura 3 e 4).

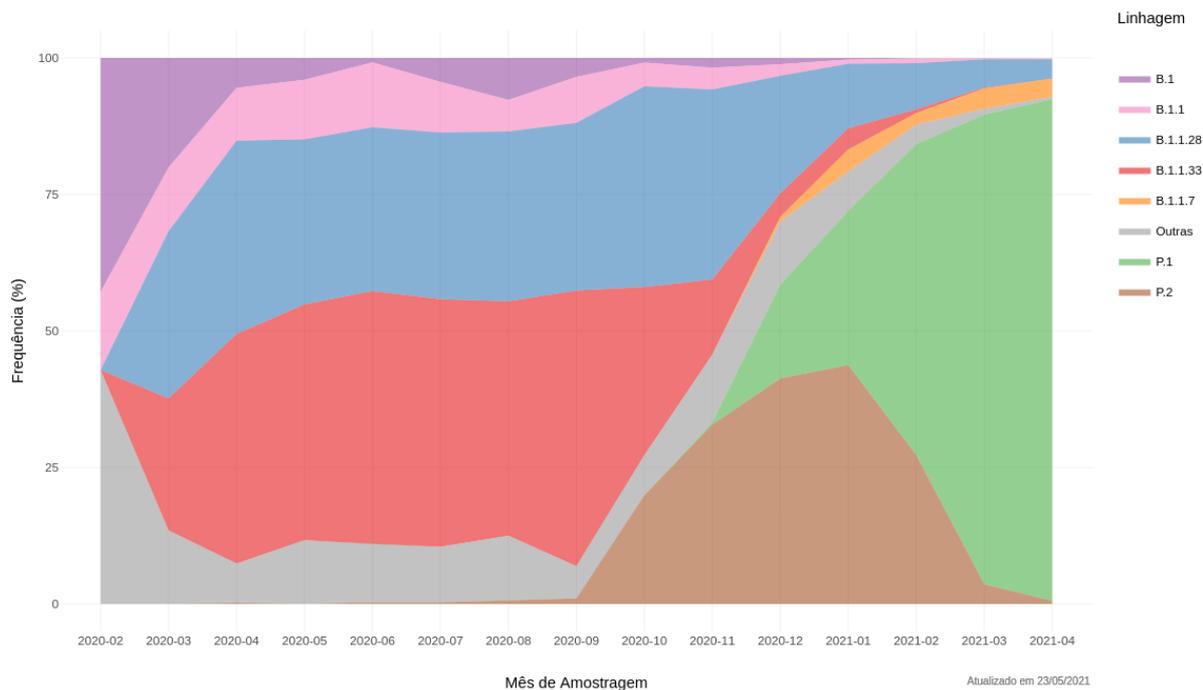


Figura 3: Evolução temporal da frequência de circulação das linhagens de SARS-CoV-2 em território brasileiro (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

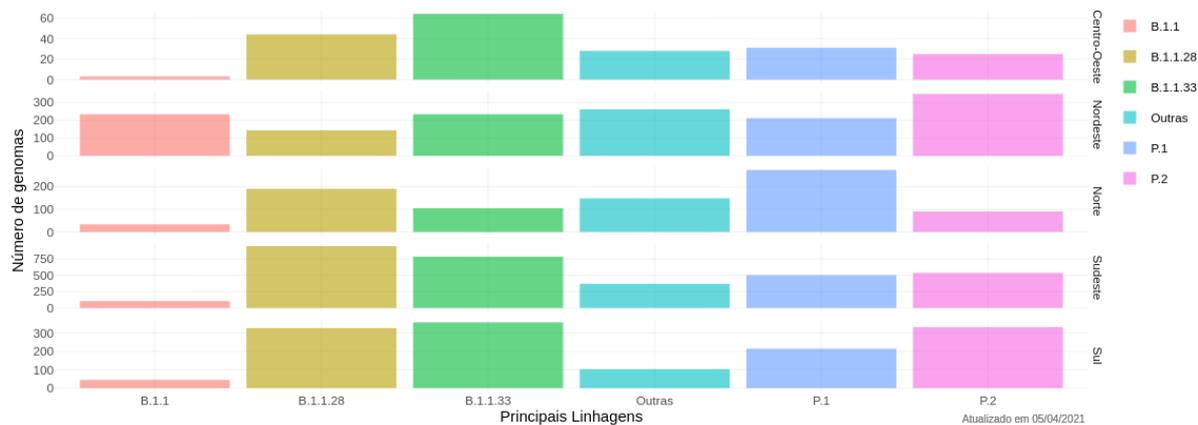


Figura 4: Distribuição do número de linhagens encontradas nas 5 macrorregiões do Brasil (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

4 Variantes de Preocupação

4.1 Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7

- status_unknown
- imported_only
- local_transmission
- No variant recorded

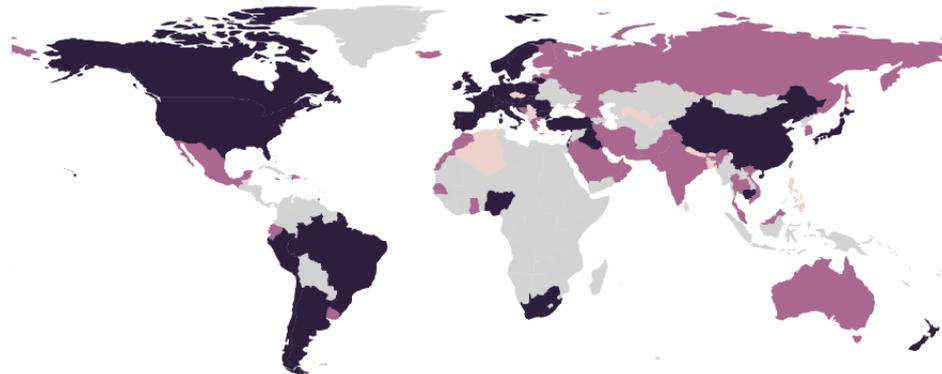
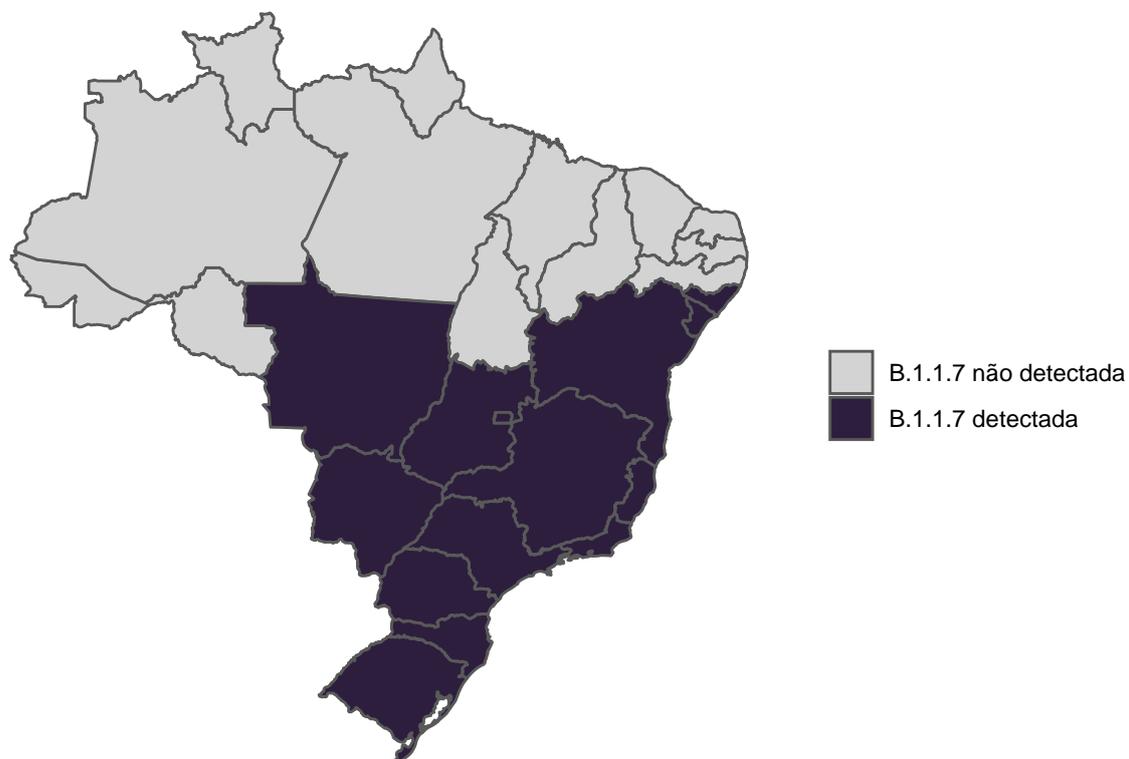


Figura 5: Distribuição mundial da linhagem B.1.1.7 (Fonte: [4]).

4.1.1 Identificação, distribuição e características



Em dezembro de 2020, foi relatado no Reino Unido (UK, do inglês United Kingdom), principalmente no condado de Kent e na cidade de Londres, um aumento repentino do número de novos casos de Covid-19 [8]. Esta expansão foi associada ao surgimento da VOC 202012/01 - também conhecida como 20I/501Y.V1, linhagem B.1.1.7, variante Kent ou variante do UK [8,9]. *Atualmente, a B.1.1.7 já foi identificada em 128 países [4].*

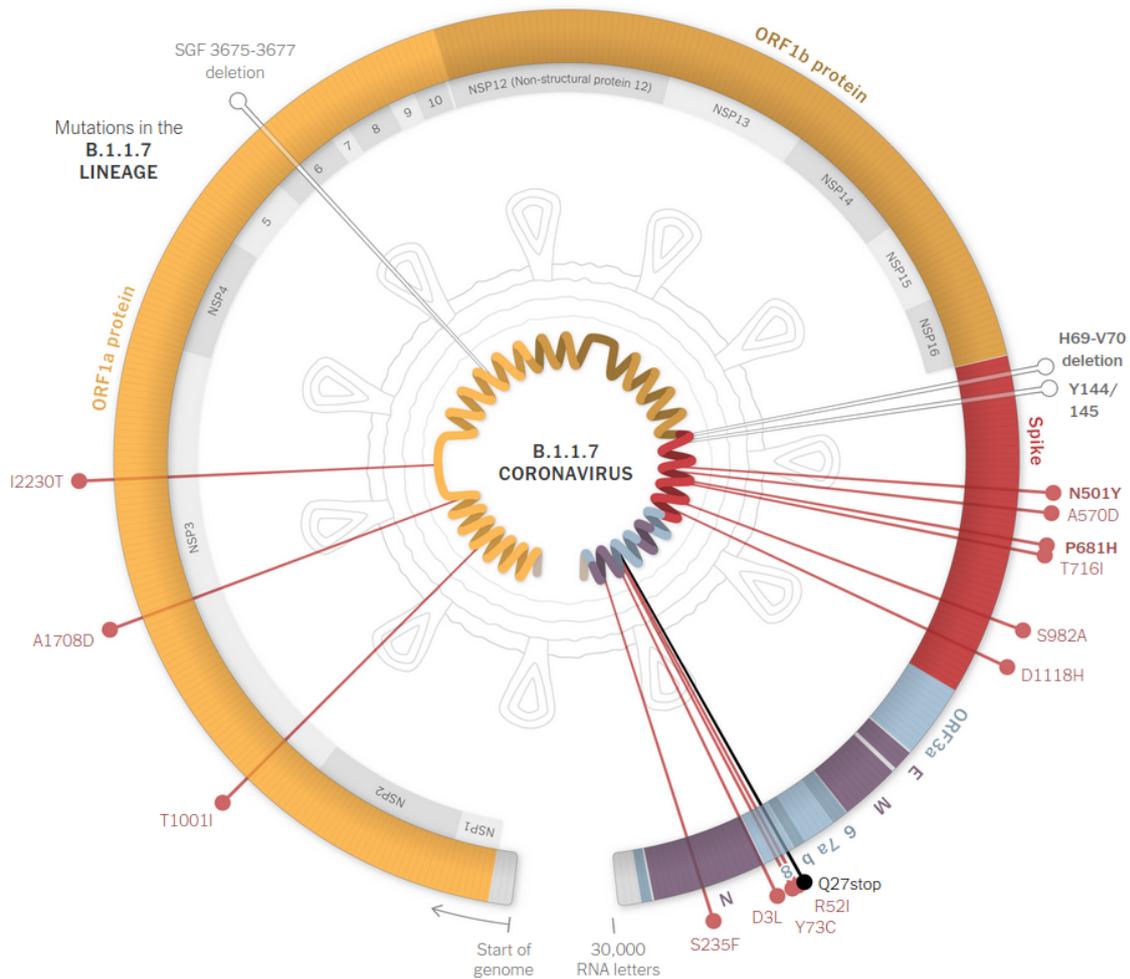


Figura 6: Perfil de mutações da VOC B.1.1.7 (Fonte: [10]).

No Brasil, a B.1.17 foi identificada em dezembro de 2020. Atualmente, esta VOC já foi detectada em 14 UF brasileiras: Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul (Figura ??).

4.1.2 Transmissibilidade e diagnóstico

Infecções por B.1.1.7 estão associadas ao aumento da carga viral [11] e sua infectividade incrementada em comparação com outras não-VOCs, com estimativa de aumento de 1,35 vezes (95% IC 1,02-1,69) no número básico de reprodução (R_0) [12,13].

Modelagens epidemiológicas estimaram que a B.1.1.7 tem um R_0 cerca de 43% a 90% maior [14,15] do que as variantes preexistentes, corroborado pelo aumento de 52% a 69% na sua taxa de transmissibilidade [16]. Ao analisar amostras de pessoas com Covid-19 no Canadá, aproximadamente 25,5% eram VOCs, dentre as quais 93% pertenciam à linhagem B.1.1.7 [17]. Dados de rastreamento de contato foram usados para estimar a transmissibilidade relativa da B.1.1.7, tendo sido observado um aumento na taxa de ataque secundário em 60% (IC de 95% 20% - 114%) em comparação com outras variantes [15]. Uma pesquisa demonstrou que a B.1.1.7 apresenta vantagem replicativa duplicada em relação à 20A.EU1, que era a variante predominante em circulação no UK no ano de 2020 [18]. A linhagem P.1 não foi capaz de superar B.1.1.7 na Itália em mais de um mês de co-circulação, sob as medidas de mitigação existentes [19]. Pacientes infectados com a B.1.1.7 têm maior probabilidade de apresentarem cargas virais elevadas, o que pode explicar a maior transmissibilidade e rapidez de disseminação promovidos por esta VOC [11,20,21]. Apesar disso, outros estudos indicam não haver aumento na taxa de replicação da B.1.1.7 nas células epiteliais das vias aéreas humanas [22]. A B.1.1.7 pode ser detectada por RT-PCR pela falha de amplificação do gene S, mantendo a detecção para os alvos dos genes RF1ab e N [23]. Em 12 de março quase 85% das infecções na França estavam relacionadas a B.1.1.7, sendo a sua taxa de transmissão cerca de 38% a 44% maior do que as cepas do tipo selvagem [24]. A variante B.1.1.7 se replica de forma mais eficiente, o que pode explicar o motivo pelo qual se dispersa tão rapidamente em vários países [25]. Além disso, é capaz de fixar-se de forma mais eficiente na cavidade por períodos de exposição ao hospedeiro menores do que o observado

para as linhagens anteriores. [26].

O domínio do receptor de ligação (RBD) da proteína S é a região do SARS-CoV-2 que interage com as células do hospedeiro, por meio da ligação com o receptor ECA2, permitindo a entrada do vírus nas células humanas. O RBD da B.1.1.7 apresenta a mutação N501Y que confere maior afinidade ao receptor ECA2 [27]. O que demonstra que esta é uma mutação crítica e que, possivelmente, promoveria o aumento da transmissibilidade do SARS-CoV-2 [28–30]. Também já foi avaliado o efeito de mutações individuais da proteína S na capacidade de ligação ao receptor ECA2. Foi demonstrado em pseudovírus que a mutação D614G é capaz de promover um incremento de, aproximadamente, 3,5 vezes na atividade de entrada celular em comparação ao vírus original. Salienta-se a necessidade de que sejam conduzidos ensaios experimentais adicionais utilizando o vírus ancestral e VOCs em suas formas íntegras e não somente pseudovírus para corroborar os achados [31–33]. Um estudo de dinâmica molecular observou que a mutação D614G favorece uma ligação molecular do tipo ponte de salina que auxilia na flexibilidade em torno da proteína de fusão viral. As mutações A570D e N501Y também favorecem a interação entre RBD de B.1.1.7 e a interface ECA2 das células hospedeiras [34]. A interação entre o RBD da B.1.1.7 com o receptor ECA2 é mais forte, estável e seletiva do que as observadas para outras variantes do SARS-CoV-2 e para outros betacoronavírus. Assim, este estudo apresentou evidências sobre a existência de uma rota de evolução funcional molecular que ocorre na interface da interação entre o RBD e o receptor ECA2 no qual o vírus, antes de infectar humanos e configurar um problema zoonótico, deve apresentar um estado de “pré-adaptação” no qual ele seja capaz de se ligar a proteínas humanas de maneira não seletiva. Uma vez que atinjam as células humanas, esses vírus provenientes de animais evoluem no sentido de adquirir adaptações importantes, como maior estabilidade de interação dos RBD em relação aos alvos proteicos humanos, como o receptor ECA2. Assim, o surgimento de novas variantes de SARS-CoV-2, como a B.1.1.7, indica claramente a evolução

funcional de interações mais estáveis do RBD viral com os alvos proteicos humanos [35]. As mutações na proteína S presentes na B.1.1.7 apresentam um balanço entre estabilizar e desestabilizar a proteína, influenciando na ligação ao receptor ECA2 e na reatividade aos anticorpos [36].

Outra mutação de atenção na proteína S da B.1.1.7 é a L18F, que pode conferir . uma vantagem replicativa de, em média, 1,7 vezes (IC 95%: 1,56-1,96) maior, em relação as outras VOCs [37].

Animais domésticos (cães e gatos) também podem ser infectados pela B.1.1.7 e assim desempenhar um papel importante na dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2 [38,39]. Um estudo analisou genomas de SARS-CoV-2 que possuem disrupturas no gene ORF8. Acredita-se que as variantes com esta característica ocasionam um período de infecção mais prolongado, influenciando indiretamente no aumento da transmissibilidade. Foi sugerido que, além das mutações da proteína S, deve-se considerar a coocorrência de mutações da ORF8 ao avaliar potenciais variantes de interesse [40].

4.1.3 Severidade e manifestações clínicas

Pacientes infectados com a B.1.1.7 reportam menos perda/ausência de senso gustativo/olfativo e mais tosse quando comparados aos sintomas de pacientes infectados por outras linhagens [41]. Dados hospitalares da primeira e segunda ondas da pandemia no interior de Londres demonstram que o número de admissão de casos com hipóxia foi maior nos indivíduos infectados com a B.1.1.7, suportando a evidência de que esta variante está associada a sintomas mais severos da Covid-19 [42]. Entretanto, um estudo observacional conduzido no UK não encontrou evidência de manifestação clínica mais severas em crianças e jovens quando comparou dados da primeira e da segunda ondas de Covid-19 no país, sendo que nesta última a linhagem circulante predominante era a B.1.1.7. Entretanto, um estudo que comparou dados da primeira e da segunda ondas em na região de Londres observou que o número de crianças e jovens internados na segunda onda, onde a B.1.1.7 era a variante predominante

em circulação, triplicou em relação à primeira onda. Também se observou que o número total de internações cresceu na mesma proporção, indicando que esse aumento seja decorrente da prevalência dessa VOC [43]. Em Nice, sudoeste da França, estima-se que a B.1.1.7 afeta pacientes mais jovens e saudáveis [44].

Outros estudos também têm demonstrado que existe uma alta probabilidade do aumento de risco de óbito e da necessidade de internação hospitalar quando o indivíduo é infectado com a B.1.1.7 [45–47]. A disseminação da B.1.1.7 teve um impacto significativo nas taxas de mortalidade durante a segunda onda da pandemia de Covid-19 na Europa [48]. A taxa de risco de mortalidade associada à infecção pela B.1.1.7 é de 1,64, que representa um aumento de 2,5 para 4,1 mortes para cada 1.000 casos detectados [49]. Além disso, a B.1.1.7 apresenta taxa de mortalidade mais elevada que outras variantes, sobretudo em homens com idade acima dos 85 anos e que possuem duas ou mais comorbidade (24,3% para B.1.1.7 contra 16,7% em não B.1.1.7) [50].

4.1.4 Imunidade, reinfeção e vacinação

Com base na avaliação do potencial neutralizante do soro de 48 indivíduos vacinados com 1 ou 2 doses da BNT162b2 (Pfizer) ou da mRNA-2173 (Moderna) contra pseudovírus preparados para mimetizar as principais mutações das VOCs do SARS-CoV-2, demonstrou-se que a neutralização contra a B.1.1.7 permanece com perfil similar (decréscimo de 2,3 vezes) ao observado contra o vírus original. As vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e da Moderna (mRNA-1273) induzem uma intensa resposta imune celular de células T CD4+, que confere proteção contra sintomas severos da Covid-19 mesmo quando anticorpos neutralizantes já não são mais efetivos [51]. Em um ensaio de 50% de redução do foco (FRNT50) - que avalia qual a concentração de anticorpos neutralizantes requerida para inativar um vírus - foi demonstrado que a vacina BNT162b2 (Pfizer) é capaz de estimular a produção de anticorpos

no hospedeiro, apresentando potência de neutralização reduzida em 2,6 vezes contra a B.1.1.7 em comparação à sublinhagem americana WA1. O mesmo estudo também observou uma correlação negativa entre idade e concentração de anticorpos neutralizantes contra a B.1.1.7 em vacinados. Além disso, a análise com soro de convalescentes mostrou que, aparentemente, não há declínio da potência de neutralização de anticorpos em períodos de até 300 dias após a infecção por SARS-CoV-2 [52]. Resultados similares foram obtidos a partir da avaliação de soro de 24 vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) e experimentos envolvendo isolados reais da B.1.1.7 [53]. Embora essa VOC seja mais contagiosa, foi verificado em soros de indivíduos imunizados com a vacina Pfizer-BioNTech o bloqueio eficiente da ligação de RDB viral ao receptor ECA2 [54]. Um estudo demonstrou que a B.1.1.7 não escapa da imunidade de anticorpos produzidos após vacinação com a BNT162b2 (Pfizer) ou pela infecção por outras linhagens de SARS-CoV-2 que estavam circulando anteriormente [22]. Além disso, foi confirmado que as vacinas da Moderna, Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca são eficazes contra a variante B.1.1.7 [55]. Um estudo demonstrou que a segunda dose da vacina da Pfizer promove um aumento das frequências de células T e, conseqüente, imunização contra as variantes B.1.1.7 [56]., enquanto a neutralização da linhagem ancestral da B.1.1.7 começa cerca de uma semana após a aplicação da primeira dose [57]. Consolidando os achados, outro estudo sugere que a imunidade induzida pela infecção ou pela vacinação é mantida contra a B.1.1.7 [58]. Indivíduos vacinados com a BNT162b2 da Pfizer/BioNTech que já haviam sido infectados pela variante de SARS-CoV-2 de Wuhan apresentaram melhor resposta contra as variantes B.1.1.7 do que indivíduos sem histórico de infecção por SARS-CoV-2 que receberam a vacina [59].

Na Itália, a eficácia da vacina BNT162b2 (Pfizer) foi avaliada em uma coorte de 6.000 profissionais de saúde, durante o período em que variante B.1.1.7 era predominante no país. A campanha vacinal foi eficiente entre os vacinados e contribuiu para a redução na taxa de infecções por SARS-CoV-2 entre

os profissionais de saúde não vacinados [60]. No Catar observou-se que a vacina BNT162b2 foi eficaz contra as formas mais graves de infecções, apesar das variantes B.1.1.7 e B.1.351 serem predominantes no país [61].

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 da AstraZeneca mostrou atividade de neutralização reduzida contra a variante B.1.1.7 (70.4% com 95% de intervalo de confiança entre 43.6-84.5%) em comparação com outras linhagens em estudos in vitro (81.5% com IC 95% entre 67.9-89.4%), mas a vacina mostrou eficácia contra a B.1.1.7 em uma coorte de 8.534 participantes [62]. A vacina Sputnik-V possui eficácia contra a B.1.1.7 mas não é capaz de neutralizar a VOC B.1.351 da África do Sul [63]. Com o intuito de avaliar o impacto das mutações na proteína S sobre a capacidade neutralizante de anticorpos, uma análise in vitro demonstrou que a potência de neutralização do soro de 19 pacientes convalescentes de SARS-CoV-2 não se altera em face a B.1.1.7 [53]. Outro estudo observou que, apesar da atividade neutralizante do soro de vacinados com as duas doses de CoronaVac ser reduzida por um fator de 0,5 (IC: 0,3 – 0,7) contra o pseudovírus que mimetiza o perfil mutacional da proteína S da B.1.1.7, ainda é mantido o mesmo padrão do perfil de neutralização contra o vírus original de Wuhan [64].

Foi comparada a eficácia de diferentes estratégias vacinais para o controle da pandemia de Covid-19 no contexto das novas variantes que possuem taxas de contágio, virulência e sem resistência específica a vacinas similares ao perfil exibido pela B.1.1.7. Para tanto, foi desenvolvido um modelo matemático para simular diferentes cenários da evolução da pandemia na França entre os anos de 2021 e 2022. Os resultados dessa modelagem indicam uma redução de 7 vezes no número de óbitos em um cenário onde a campanha de vacinação dure 6 meses, indicando que estratégias de vacinação são essenciais para o enfretamento e combate à Covid-19 [65].

4.2 Variante 501Y.V2, linhagem B.1.351

4.2.1 Identificação, distribuição e características

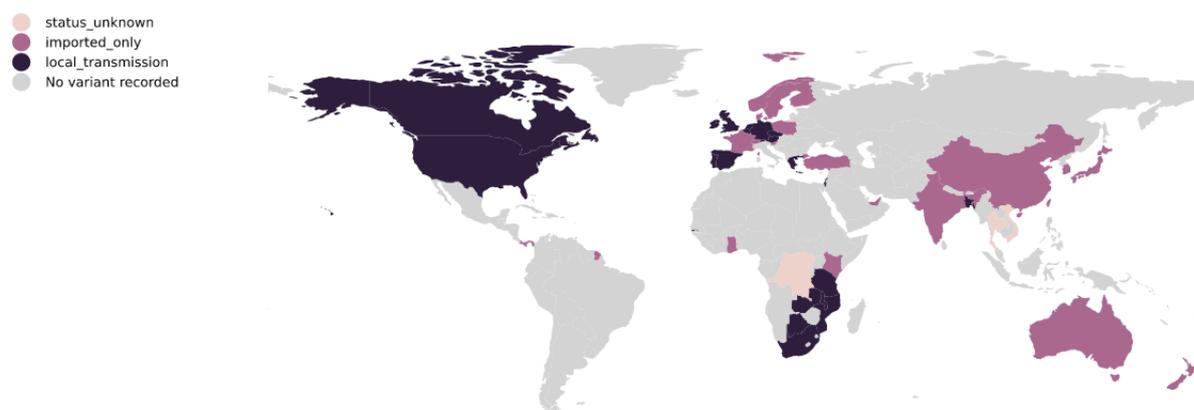


Figura 7: Distribuição mundial da linhagem B.1.351 (Fonte: [4]).

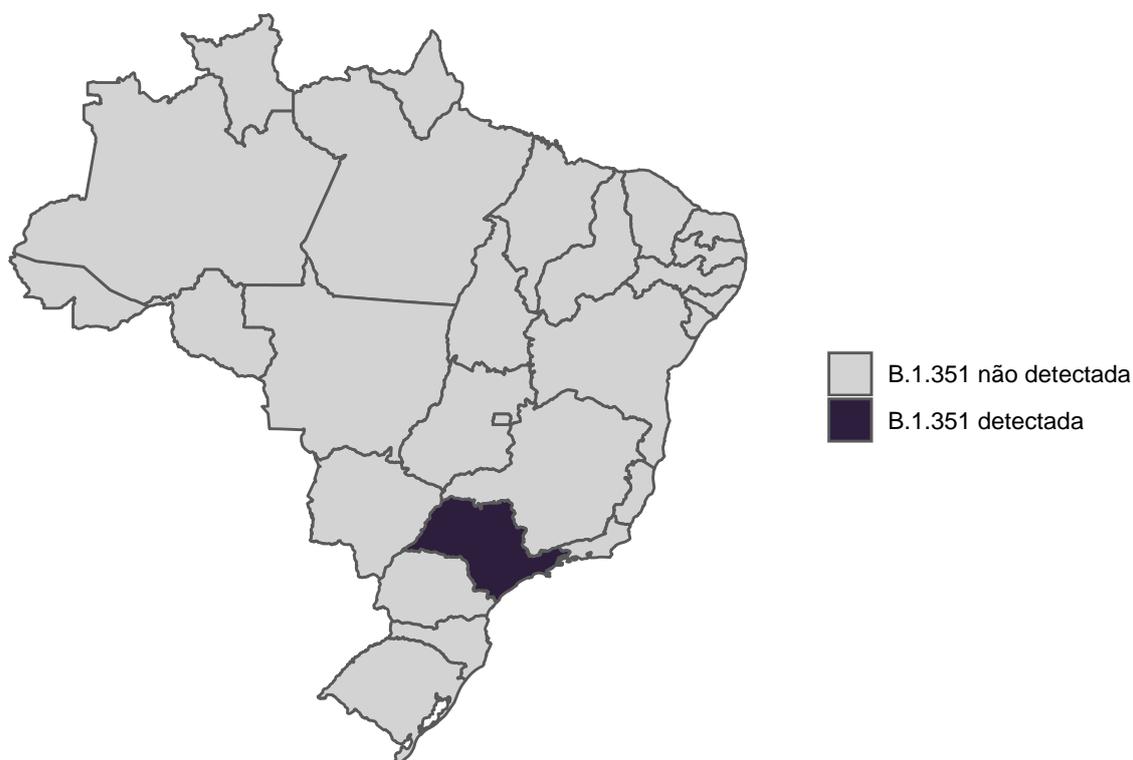


Figura 8: Distribuição da linhagem B.1.351 nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5] e GISAID)

Em dezembro de 2020, o governo Sul Africano relatou a rápida disseminação de uma nova variante do SARS-CoV-2, designada de VOC 20H/501Y.V2, também conhecida como linhagem B.1.351 ou variante da África do Sul[8,66].

Até o momento, a B.1.351 já foi identificada em 90 países e no Brasil apenas em 1 estado: São Paulo (Figura 8). A VOC B.1.351 foi identificada na cidade de Sorocaba em um indivíduo sem histórico recente de viagens internacionais. Baseado no perfil molecular, filogenia e dados epidemiológicos, sugerem-se duas hipóteses para explicar a identificação dessa VOC no país. A primeira considera que a B.1.351 foi introduzida e localmente transmitida por viajante proveniente de países cuja linhagem está em circulação. A outra hipótese propõe que a VOC B.1.351 detectada no Brasil é uma variante que surgiu localmente devido aos fenômenos de evolução convergente. Essa explicação foi proposta por causa da presença de três mutações na proteína S (A262D, D614G e C1247F) da variante detectada no Brasil não encontradas na VOC B.1.351 de referência. Entretanto, mais estudos e dados de vigilância genômica são necessários para avaliar as hipóteses propostas, bem como analisar a disseminação e a rota de transmissibilidade da B.1.351 no Brasil [67].

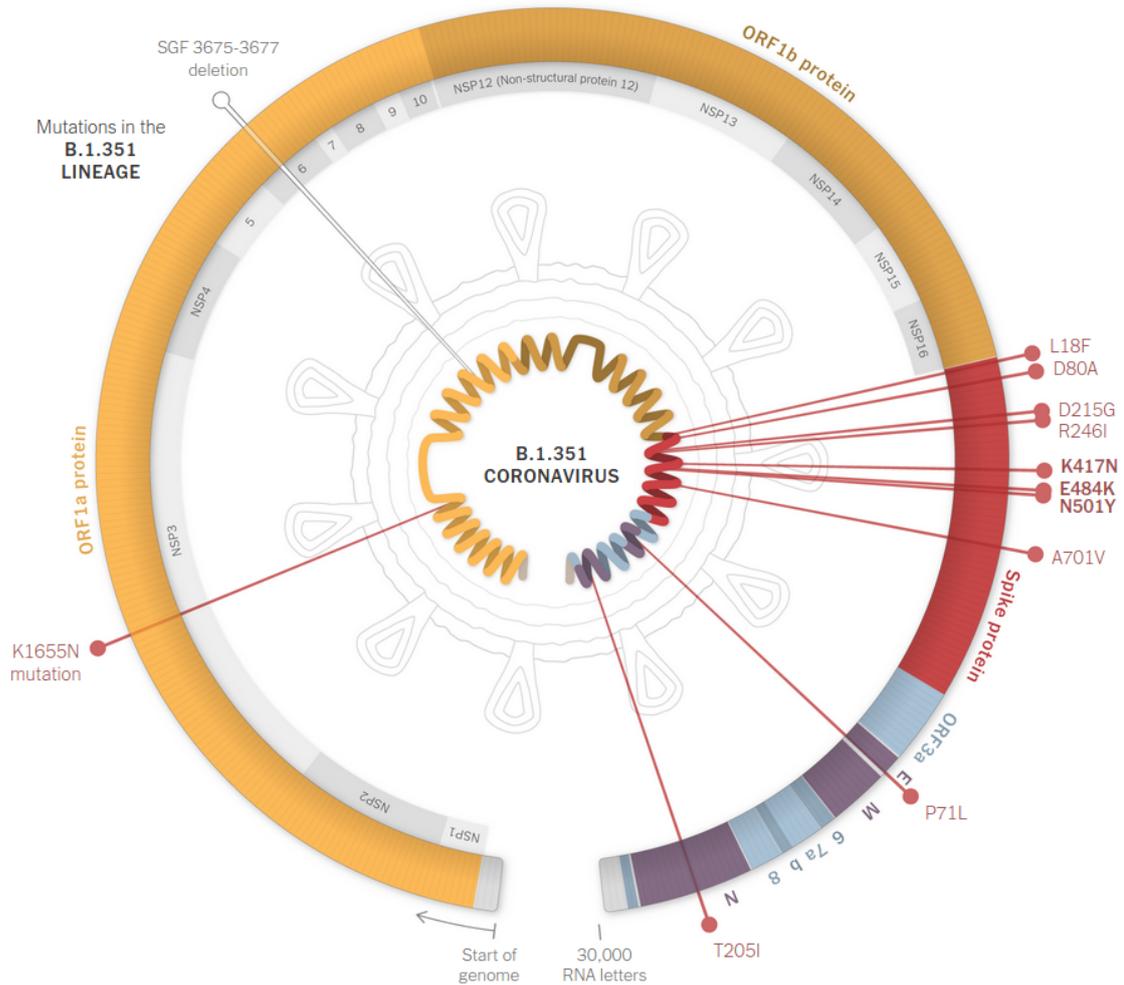


Figura 9: Perfil de mutações da VOC B.1.351 (Fonte: [10]).

4.2.2 Transmissibilidade

Um estudo identificou que a afinidade do RBD da B.1.351 à ECA2 é 4,62 vezes maior que a encontrada para o RBD de SARS-CoV-2 original de Wuhan, sugerindo que a variante possui maior transmissibilidade. O mesmo estudo também sugere que as mutações relacionadas à maior afinidade podem ser uma característica evolutiva convergente das variantes mais transmissíveis, visto que algumas foram observadas também na linhagem B.1.1.7 [27]. A linhagem B.1.351, ao contrário do observado

com as linhagens ancestrais, é capaz de infectar e de se replicar em células de camundongos que expressam a ECA2. Ao conduzir experimentos in vivo, verificou-se que a B.1.351 é capaz de se replicar no interior de células do trato respiratório de camundongos. Apesar das altas cargas virais encontradas no pulmão dos camundongos infectados, experimentos adicionais para avaliar as alterações patológicas, se há transmissão entre hospedeiros ou se há acompanhamento da comorbidade no ciclo de vida dos animais não foram conduzidas [68]. Foi demonstrado que as mutações N501Y, E484K e K417N aumentam a capacidade de propagação de SARS-CoV-2 por meio de uma estratégia dupla: (i) ligação efetiva à ECA2 por meio de uma sinalização alostérica entre os elementos estruturais do Domínio de Ligação ao Receptor (RBD); e (ii) prejudicando a ligação de anticorpos produzidos por pacientes infectados/vacinados [69].

Diante das estimativas iniciais para sua evasão imunológica e transmissibilidade, sugere-se que seja improvável que a variante B.1.351 se espalhe amplamente nos Estados Unidos [70].

4.2.3 Imunidade, reinfecção e vacinação

Um estudo observou que o soro convalescente de profissionais da saúde infectados pela B.1.351 continham, inicialmente, pelo menos um anticorpo neutralizante e uma certa atividade de proteção humoral. No entanto, em uma proporção significativa desses profissionais de saúde que apresentaram sintomas leves da Covid-19, não foi identificada atividade neutralizante no soro contra a B.1.351 após o período de 6 meses da infecção [71]. Apesar disso, outra análise sugere que os anticorpos desenvolvidos pós-infecção com a variante B.1.351 são capazes de neutralizar a variante que circulava anteriormente e apresentar reatividade cruzada com outras VOCs, como a P.1. Esse fato indica que, possivelmente, as vacinas baseadas na proteína S da B.1.351 podem ser candidatas promissoras [72].

Ao comparar a potência de 17 interferons humanos diferentes contra 5 linhagens virais foi possível

observar aumento da resistência aos interferons em variantes emergentes do SARS-CoV-2, como a B.1.351. Os resultados indicam que o escape da imunidade inata é uma força motriz significativa para a evolução do SARS-CoV-2 [73]. Com relação à neutralização por anticorpos foi demonstrada uma redução de 5 a 10 vezes contra a B.1.351 comparando com a linhagem anteriormente circulante com a mutação D614G. Pacientes que relataram sintomas mais severos demonstraram maior poder de neutralização em comparação aqueles com sintomas leves ou moderados de Covid-19 [57]. Experimentos demonstraram que os anticorpos produzidos por pacientes com infecção aguda (5 a 19 dias do início dos sintomas) conseguem interagir com o RBD da B.1.351, porém, com capacidade de neutralização viral reduzida. A análise de uma coorte longitudinal de 30 indivíduos convalescentes apontou para a redução dos títulos de anticorpos nos 8 meses após a infecção e uma diminuição modesta de suas capacidades neutralizantes (2,1 vezes) contra a B.1.351 [58]. Uma avaliação in vitro demonstrou que a potência de neutralização dos soros de 19 pacientes convalescentes sofreu uma redução de 4,6 vezes diante do pseudovírus apresentando as mutações no gene da proteína S similares a linhagem B.1.351. As mutações E484K e N501Y reduzem a capacidade de neutralização de 3,6 vezes em relação ao vírus original. O conjunto K471N/E484K/N501Y acarretam uma diminuição de 3,5 vezes na capacidade neutralizante de anticorpos de pacientes convalescentes [53]. Ao comparar o plasma de convalescentes infectados por B.1.351 e B.1 demonstrou-se um comprometimento de aproximadamente 8,4 a 15,1 vezes da capacidade de neutralização contra B.1.351. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, estimou uma redução de neutralização do soro de pós-infectados de 8,7 vezes (95% IC: 6,5-11,7) contra a B.1.351 [74]. Por outro lado, a resposta humoral provocada pela infecção por B.1.351 foi capaz de neutralizar outras linhagens de SARS-CoV-2 [75]. Um estudo demonstrou que com relação aos anticorpos usados para o tratamento da doença, a variante B.1.351 é parcialmente (Casirivimab) ou totalmente (Bamlanivimab) resistente [76].

As respostas das células T CD8+ de indivíduos convalescentes com Covid-19 reconhecem, aparentemente, as VOCs e outras linhagens recém identificadas, como a B.1.351 [77,78]. As estratégias de imunização voltadas para as células B podem ser menos eficazes para a variante B.1.351 do que as estratégias voltadas para as células T [79]. As vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech (BNT162b2), da Moderna (mRNA-1273) induzem uma intensa resposta das células T ao SARS-CoV-2 [51,56], sendo eficazes contra as variantes B.1.1.7 e B.1.351. É sugerido inclusive que pessoas convalescentes podem não precisar da segunda dose vacinal [80]. Entretanto, outro estudo aponta que a B.1.351 é mais resistente à neutralização por soro convalescente (cerca de 9,4 vezes) e ao soro de vacinados (10,3 a 12,4 vezes) com a mRNA-1273 (Moderna) ou BNT162b2 (Pfizer). Nesta avaliação, sugere-se que a B.1.351 e outras linhagens emergentes com mutações similares na proteína S podem vir a representar um desafio para a eficácia de algumas vacinas atualmente disponíveis no mercado [81,82]. A resposta imune humoral consequente das vacinações com BNT162b2 (Pfizer/BioNtech) ou mRNA-1273 (Moderna) foi avaliada em relação a pseudovírus com perfil mutacional de 10 diferentes variantes de SARS-CoV-2 em circulação global. Cinco dos pseudovírus contendo as mutações K417N/T, E484K e N501Y no RBD da proteína S mostraram resistência à neutralização vacinal. Os resultados sugerem que um número pequeno de mutações podem mediar um escape potente às vacinas [83].

Em um estudo com 19 adultos vacinados com 2 doses da mRNA-1273 (Moderna) foi observada redução significativa na concentração de IgG ligantes contra o RBD da B.1.351 em comparação ao RBD da variante B.1. Além disso, houve uma redução de 3,8 vezes na capacidade neutralizante dos anticorpos induzidos pela vacina da Moderna contra a B.1.351. Apesar disso, todos os indivíduos analisados retiveram a capacidade neutralizante contra esta VOC [58]. Em outros estudos que utilizaram o soro de vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) foi observada uma redução de 8,8 a 10 vezes na capacidade de neutralização do vírus análogo à linhagem B.1.351 em comparação à linhagem anteriormente circulante

(WA 1/2020 D614G) [52,53]. Uma análise do perfil da resposta humoral utilizando soro de 19 franceses vacinados com a vacina da Pfizer demonstrou que a imunização contra a B.1.351 ocorre somente 1 semana após a aplicação da segunda dose, enquanto a neutralização da linhagem ancestral começa a ocorrer uma semana após a aplicação da primeira dose [84]. A eficácia da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) foi avaliada para as variantes B.1.1.7 e B.1.351 por meio de estudos de caso-controle com indivíduos infectados após a primeira ou 2 doses do imunizante. Os resultados sugerem que, de fato, a eficácia vacinal referente à infecção pelas novas variantes é menor, mas uma combinação da vacinação em massa com as duas doses (completa) aliada às intervenções não-farmacêuticas podem controlar e impedir o avanço da Covid-19 [85]. A vacina de mRNA BioNTech/Pfizer BNT162b2A apresenta uma eficácia de 95% no que tange ao desfecho referente à infecção. A vacinação produz respostas imunes diferentes da infecção em relação à dominância de anticorpos IgG sobre IgM e IgA, sendo que os IgGs em vacinados atingem níveis bastante similares aos observados em indivíduos severamente comprometidos pela COVID-19. Além disso, observou-se uma redução de reconhecimento por parte anticorpos em relação às variantes seguindo a a sequência B.1.1.7, P.1 e B.1.351, sendo esta última a que apresenta menor reconhecimento por parte do sistema imune [86]. Estudos mostraram que diversos indivíduos convalescentes previamente infectados pelo SARS-CoV-2 ancestral não produzem resposta imunológica contra a variante B.1.351. Apesar disso, a avaliação de uma pequena coorte com 6 mulheres previamente infectadas pelo SARS-CoV-2 ancestral (sublinhagem B.1) demonstrou que uma dose da vacina BNT162b2 (Pfizer) é capaz de estimular o aumento dos títulos de neutralização em até 228 vezes. Embora o estudo apresente limitação (número e gênero dos indivíduos), os resultados são promissores visto que os 6 participantes apresentaram resposta semelhante [87]. Em uma publicação, observou-se que a vacina BNT162b2 (Pfizer) foi eficaz contra as formas mais graves de infecções, apesar das variantes B.1.1.7 e B.1.351 serem predominantes no país [61].

Um estudo demonstrou que a vacina Sputnik-V possui eficácia contra a VOC B.1.1.7 mas não é capaz de neutralizar a VOC B.1.351 da África do Sul [63]. O regime de duas doses da vacina da ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) não demonstrou proteção contra casos leves e moderados de Covid-19 em pessoas infectadas pela B.1.351 [88]. Resultados sugerem que a atividade neutralizante dos soros de vacinados com as duas doses de CoronaVac (n=25) é reduzida por um fator de 0,3 (IC: 0,2 – 0,4) contra a B.1.351, ao comparar-se com a potência de neutralização observada contra o vírus de Wuhan [64]. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, avaliou a extensão da resposta induzida por anticorpos neutralizantes contra as VOCs em circulação. Em relação à neutralização induzida pelo soro de vacinados, foi observado redução de 240,2 vezes (95% IC: 124,0-465,6) na capacidade neutralizante de vacinas baseadas na plataforma de vetores não-replicantes, 4,6 vezes (95% IC: 4,0-5,2) em plataformas mRNA e 1,6 vezes (95% IC: 1,2-2,1) para plataformas baseadas em subunidades proteicas do vírus [74]

Recentemente foram apresentados os resultados preliminares do teste de uma vacina de mRNA modificada para a variante B.1.351. Foi demonstrado que o uso do imunizante como reforço para pessoas previamente vacinadas aumenta a eficácia de neutralização do vírus original e das variantes B.1.351 e P1 [89]. Duas vacinas (ChAdOx1 nCoV-19 e NVX-CoV2373) foram avaliadas contra a variante B.1.351. Todavia, os dois estudos comparando a eficiência dos imunizantes apresentavam divergências metodológicas, o que dificultou a comparação entre os resultados obtidos. Desta forma, ChAdOx1 nCoV-19 não apresentou eficácia contra casos leves a moderados; casos severos não foram observados na análise. NVX-CoV2373 apresentou eficácia de 49,4% contra casos sintomáticos. Ad26.COV2.S apresentou eficácia significativa contra casos moderados a severos (64%) e maior eficácia contra casos severos e críticos (81,7%). A vacina BNT162b2 apresentou total proteção contra quaisquer casos de COVID-19 [90]. A imunização intranasal com a vacina ChAd-SARS-CoV-2-S parece conferir, em

camundongos, proteção contra as variantes B.1.351 [91]. A eficácia da vacina NVX-CoV2373 (Novavax) foi avaliada em indivíduos soronegativos para SARS-CoV-2, com idade entre 18 e 84 anos. Contra casos leves a moderados de COVID-19 a eficácia da vacina foi de 49,4%, sendo que 92,8% dos indivíduos foram acometidos pela variante B.1.351. A eficácia contra a variante B.1.351 foi de 51% [92].

4.3 Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1

- status_unknown
- imported_only
- local_transmission
- No variant recorded

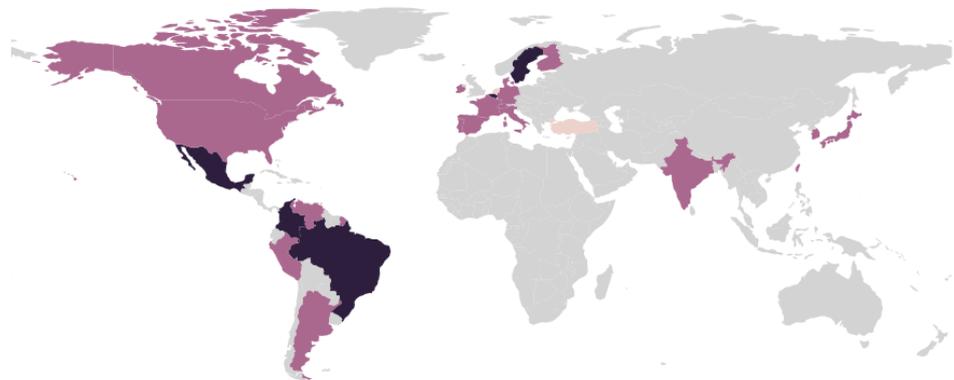


Figura 10: Distribuição mundial da linhagem B.1.1.28.1 (P.1) (Fonte: [4]).

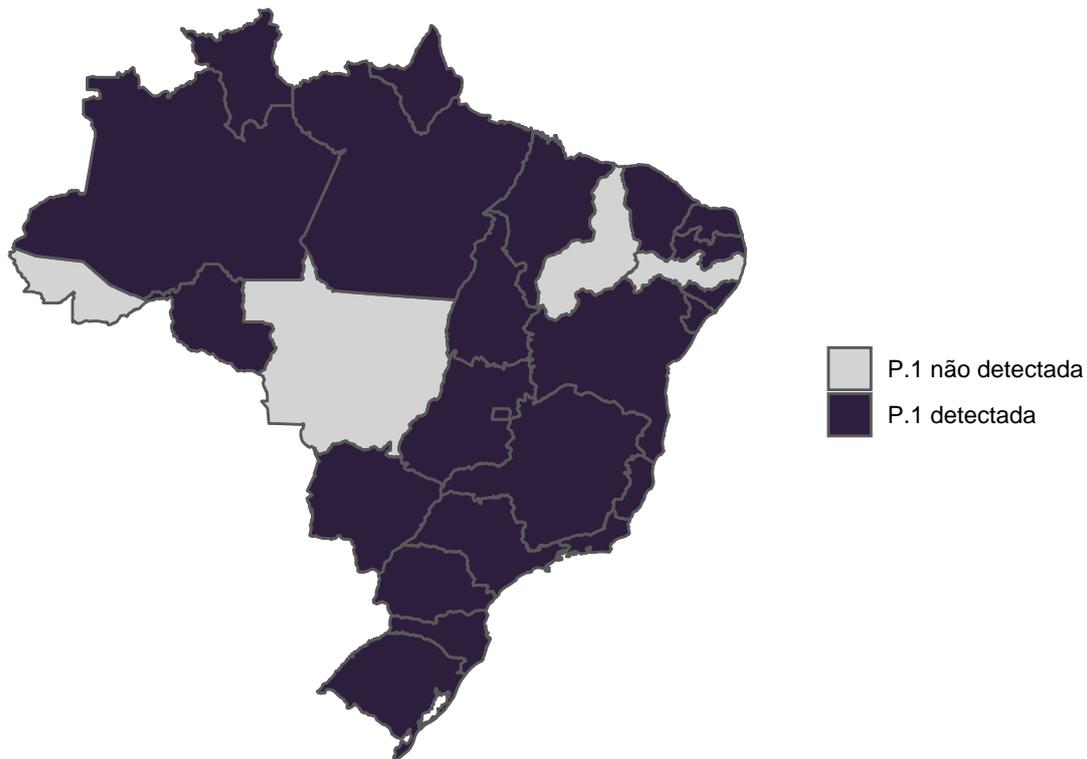


Figura 11: Distribuição da linhagem B.1.1.28.1 (P.1) nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [93], [94] e GISAID).

Em janeiro de 2021, as autoridades sanitárias do Japão notificaram o Brasil de que encontraram uma nova variante do SARS-CoV-2 em 4 japoneses que haviam retornado de Manaus, Amazonas [95,96]. Na mesma data, a nova variante, denominada de P.1, linhagem B.1.1.28.1, também conhecida como variante do Brasil ou de Manaus, foi identificada como circulante no estado do Amazonas desde outubro de 2020 [97].

A VOC P.1. está em circulação em 49 países [4]. Até o presente momento, a variante foi identificada circulando em 23 UF brasileiras, que incluem Rondônia, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul.

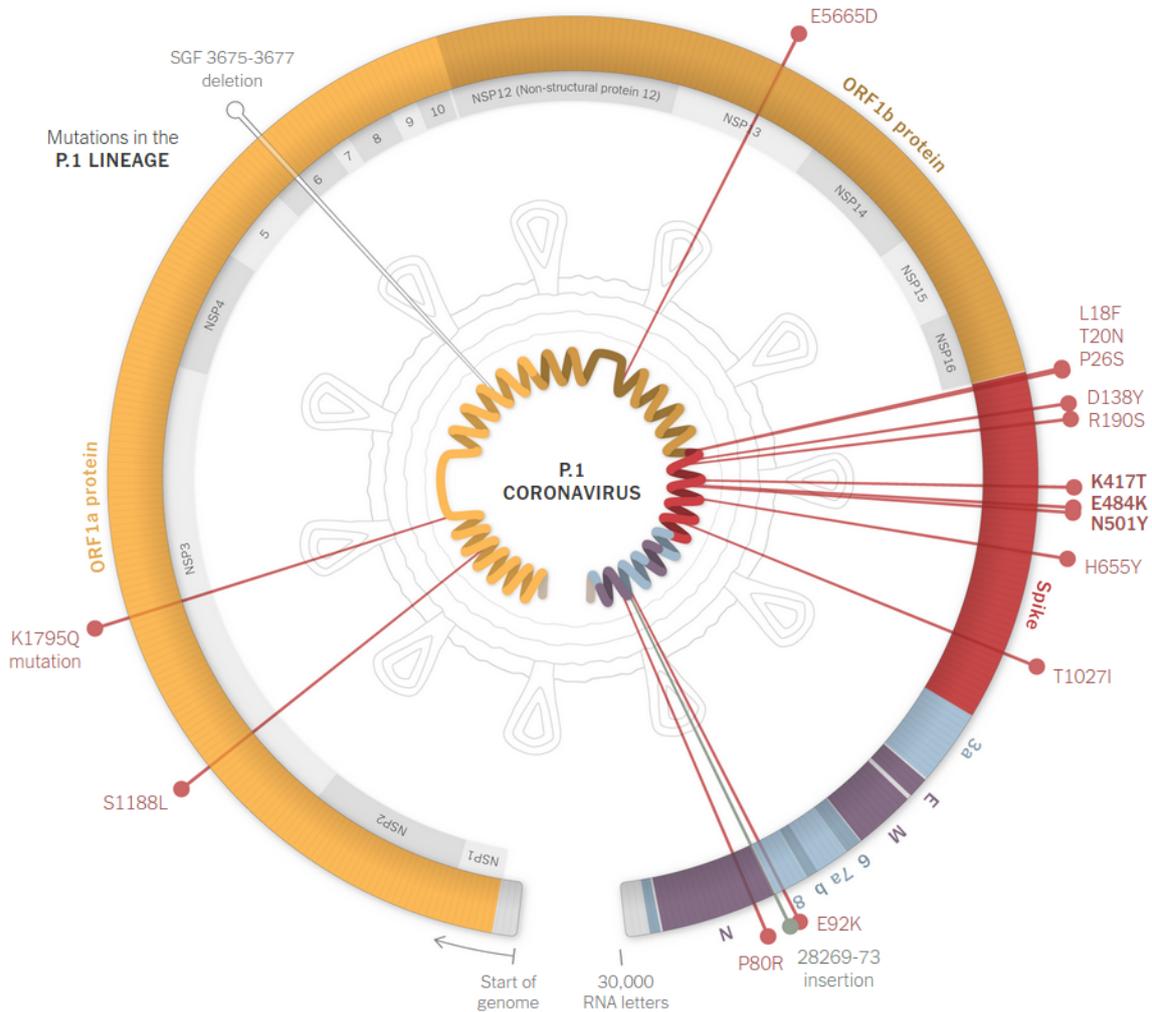


Figura 12: Perfil de mutações da VOC P.1 (Fonte: [10]).

4.3.1 Transmissibilidade

Resultados de simulações computacionais mostram que a mutação E484K presente na VOC P.1 reduz significativamente a afinidade de anticorpos neutralizantes ao RBD viral e aumenta a afinidade à ECA2 nas células do hospedeiro. Estes resultados sugerem que a mutação E484K possui o potencial de conferir a VOC P.1 características de aumento de transmissibilidade e de diminuição da resposta de defesa imunológica do hospedeiro [98]. Utilizando pseudovírus expressando o conjunto de mutações

E484K, K417N, e N501Y para assemelhar-se ao RBD da VOC P.1, foi possível demonstrar que a afinidade do RBD mutante com o ECA2 de 2 vezes maior em comparação com o vírus original. O estudo também sugere neutralização reduzida por anticorpos contidos no soro de camundongos imunizados com o RBD viral original de Wuhan e em pacientes convalescentes [99]. A VOC P.1, ao contrário do observado com as linhagens ancestrais, é capaz de infectar e de se replicar em células de camundongos que expressam o receptor ECA2. Apesar das altas cargas virais no pulmão dos camundongos infectados com a VOC P.1, experimentos adicionais para avaliar as alterações patológicas, se há transmissão entre hospedeiros ou se há acompanhamento da comorbidade no ciclo de vida dos animais não foram conduzidos [68].

O domínio terminal N (NTD) da proteína S não está diretamente relacionado com a interação com a ECA2 das células do hospedeiro assim como o RBD. Entretanto, sugere-se que o NTD seja alvo de alguns anticorpos neutralizantes, impactando as características das variantes que apresentam mutações nesta região. Inserções ou deleções (indels) são observadas nas variantes B.1.1.7 (Δ 69-70 e Δ 144) e B.1.351 (Δ 242-244), enquanto a VOC P.1 apresenta 6 substituições e nenhuma indel. Entretanto, um estudo recente reportou a presença das deleções Δ 144, Δ 189-190, Δ 141-144 no NTD em variantes da linhagem P.1. Por meio de simulações computacionais, verificou-se que as deleções no NTD impactam a conformação da proteína S perturbando a ligação de anticorpos neutralizantes nessa região. Os dados sugerem que essas deleções no NTD podem representar um possível mecanismo de evolução das variantes em circulação no Brasil, como a P.1 e a P.2, para escaparem de anticorpos neutralizantes [100].

Um estudo evidenciou que a P.1 não foi capaz de superar a predominância da circulação da B.1.1.7 na Itália, mesmo após um mês de sua introdução no país. Assim, supõe-se que P.1 tenha uma taxa de transmissibilidade menor que B.1.1.7, independentemente de sua capacidade de reinfectar indivíduos

previamente infectados por linhagens anteriores [19].

4.3.2 Severidade e manifestações clínicas

Uma análise preliminar com dados de saúde do estado do Paraná indica que as taxas de mortalidade triplicaram em jovens com idade entre 20 e 29 anos e dobraram em adultos na faixa etária de 30 a 59 anos após o surgimento e disseminação da variante P.1 no Brasil [101].

No estado do Rio Grande do Sul foi demonstrado um aumento na proporção de jovens e pessoas sem doenças prévias entre os casos graves e óbitos de Covid-19 após a identificação da transmissão local da variante P.1. Dessa forma, sugere-se que essa variante apresente mudanças relacionadas à patogenicidade e virulência [102].

No Brasil, a taxa de letalidade entre pacientes obstétricas aumentou nos três primeiros meses de 2021 em comparação com 2020 (15,6% vs 7,4%). Sugere-se que a diferença observada pode estar relacionada à circulação de variantes genéticas mais agressivas do país, tal como a P.1 que foi identificada no início de 2021 [103].

4.3.3 Imunidade, infecção e vacinação

Um estudo forneceu uma compreensão sobre o impacto de mutações que evoluíram naturalmente durante o curso da pandemia na estrutura da proteína S. Análises estruturais e funcionais têm demonstrado que as mutações E484K e K417, presentes nas linhagens B.1.1.28.1 e B.1.351, apresentam o potencial de afetar as principais classes de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 [36,104].

Estudos demonstraram que as linhagens B.1.1.28.1 e B.1.351 apresentam menor potencial de neutralização por soro de indivíduos convalescentes ou vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) [105,106]. A análise do potencial neutralizante do soro de 48 indivíduos vacinados com uma ou duas doses da

BNT162b2 (Pfizer) ou da mRNA-2173 (Moderna) contra pseudovírus preparados para assemelhar-se as principais VOCs de SARS-CoV-2 demonstrou que a capacidade de neutralização contra a VOC P.1 é reduzida em torno de 15,1 vezes, em relação ao observado para o vírus original [107]. Os plasmas de indivíduos vacinados com a CoronaVac (n=08) não foram capazes de neutralizar a VOC P.1, visto que o ensaio de neutralização foi abaixo do limite detectável. Todavia, os resultados não apresentam suporte estatístico devido ao pequeno tamanho amostral. Cabe destacar que os anticorpos neutralizantes não são os únicos fatores que contribuem para a resposta imunológica da CoronaVac, visto que existe também um importante papel dos componentes que fazem parte da resposta celular [108].

Outro estudo envolvendo o plasma convalescente de 19 pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, entre maio e agosto de 2020, demonstrou que a capacidade de neutralizar a VOC P.1 é reduzida em, aproximadamente, 6 vezes em comparação a linhagem B (linhagem circulante predominante à época na cidade de Manaus). Assim, os dados sugerem que a VOC P.1 é capaz de evadir anticorpos de pessoas que foram infectadas por outras linhagens do SARS-CoV-2, abrindo a possibilidade de ocorrência de casos de reinfecção [76,108]. Relatos indicam que a P.1, não é apenas refratária a múltiplos anticorpos monoclonais neutralizantes, mas também mais resistente à neutralização por plasma convalescente (6,5 vezes) e soro de vacinados (2,2-2,8 vezes). Esse dado indica que a VOC P.1 ameaça as terapias atuais com anticorpos, mas não tanto a eficácia protetora das vacinas disponíveis [98]. Mediante análise do plasma de 34 pacientes convalescentes pós-infecção com linhagem de SARS-CoV-2 similar à linhagem original de Wuhan, um estudo verificou que a potência de neutralização dos anticorpos naturalmente produzidos contra a P.1 é reduzida, em média, 3,1 vezes em relação ao vírus ancestral. Essa potência de neutralização é similar em experimentos com a B.1.1.7 e consideravelmente menor do que a redução de 13,3 vezes observada para linhagem B.1.351 [109].

Com o intuito de avaliar o impacto das mutações na proteína S na capacidade de neutralização de

anticorpos, um estudo in vitro estimou a redução de 2,5 vezes na potência de neutralização do soro de 19 pacientes convalescentes contra o pseudovírus com o gene da proteína S da VOC P.1 [53]. Além disso, em um estudo que utilizou o soro de vacinados (n=15) com a BNT162b2 (Pfizer) ficou demonstrada uma redução de 2,2 vezes na capacidade de neutralização do vírus análogo à VOC P.1 em comparação com a linhagem anteriormente circulante (WA 1/2020 D614G) [53]. Duas doses da vacina da Pfizer-BioNTech (BNT16b2) produzem anticorpos neutralizantes suficientes para inativar a VOC P.1, apesar da potência de neutralização ser reduzida em 2,6 vezes ao comparar com linhagem similar à isolada de Wuhan. Em relação à vacina fabricada por Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), observou-se diminuição de cerca de 2,9 vezes na potência de neutralização dos anticorpos contra a P.1, consideravelmente melhor do que a redução de 9 vezes observada contra a B.1.351. A neutralização da VOC P.1 pelos soros de vacinados foi menos impactada que a neutralização da B.1.351, sugerindo que as vacinas desenvolvidas a partir do SARS-CoV-2 original de Wuhan possivelmente são eficazes contra a VOC P.1 [109]. Com relação a proteção contra P.1, a vacina BNT16262 (Pfizer/BioNTech) apresenta bons resultados em indivíduos com histórico prévio à vacinação de infecção por SARS-CoV-2 [110]. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, avaliou a extensão da resposta induzida por anticorpos neutralizantes contra as VOCs em circulação. Comparando com a linhagem B, foi estimada uma redução de neutralização do soro de convalescentes de 5,0 vezes (95% IC: 4,0-6,2) contra a P.1. Em relação à neutralização induzida pelo soro de vacinados, foi observada redução de 5,9 vezes (95% IC: 3,7-9,3) na capacidade neutralizante de vacinas baseadas na inativação viral e 1,5 vezes (95% IC: 3,7-9,3) em plataformas fundamentadas em mRNA [74]. A variante P.1 apresenta resistência à neutralização por diversos anticorpos monoclonais, bem como resistência 6,5 vezes maior por plasma convalescente e de 2,2 a 2,8 vezes maior por soro vacinal. No entanto, a redução da eficácia da atividade neutralizadora do plasma convalescente e do soro vacinal contra essa variante não é tão

alta quanto à observada contra a VOC B.1.351 [111].

Dados sugerem que a reinfeção por P.1 é comum e mais frequente [112].

4.4 Variantes da linhagem B.1.617

Detectada na Índia em dezembro de 2020, a linhagem B.1.617 ramifica-se em três diferentes linhagens – B.1.617.1, B.1.617.2 e B.1.617.3 - devido ao distinto perfil mutacional apresentado por cada linhagem individual. Em 11 de maio de 2021, a linhagem B.1.617 foi classificada como VOC pela OMS. Das linhagens individuais, a agência de saúde do Reino Unido (PHE) classificou somente a B.1.617.2 como VOC. Já o Centro de Prevenção e Controle de Doenças Europeu (ECDC) mantém a classificação de todas as linhagens individuais como VUIs [113].

A linhagem individual B.1.617.1 alcançou seu ápice no final de março de 2021 antes de começar seu declínio em abril de 2021 [113]. *Encontra-se circulante em 32 países [4].* Até o presente momento, a B.1.617.1 não foi identificada circulando em UF brasileiras.

A linhagem individual B.1.617.2 se tornou a variante dominante no Índia em meados de abril de 2021. Após o aumento repentino dessa variante no Reino Unido e nos países vizinhos à Índia, a B.1.617.2 foi considerada uma VOC pelo governo britânico [114]. Essa linhagem possui em sua proteína S as mutações T19R, Δ 157-158, L452R, T478K, D614G, P681R e D950N, além de outras mutações que incluem: P314L na ORF1b; D63G, D377Y e R203M na proteína N; S26L na ORF3a; I82T na proteína M e T120I na ORF7a [115]. A mutação L452R é associada ao aumento na transmissibilidade e redução no potencial de neutralização do soro de pacientes convalescentes, sendo também identificada na variante B.1.429 emergente na Califórnia e outras VUIs [30,116]. *A B.1.617.2 encontra-se circulante em 50 países [4].* No Brasil, a B.1.617.2 foi primeiramente identificada pela Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão em tripulantes estrangeiros de um navio internacional ancorado na costa desta localidade.

Recentemente a mesma variante foi identificada pelo Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em um morador de Campos dos Goytacazes, RJ, de 32 anos, que desembarcou no Aeroporto Internacional de Guarulhos, no dia 22 de maio, vindo da Índia. Ainda existem casos suspeitos de infecção pela B.1.617.2 sendo investigadas nos estados de MG, ES e DF.

A linhagem individual B.1.617.3 foi detectada em fevereiro de 2021 na Índia e, atualmente, permanece como uma variante de baixa frequência de circulação [113]. A B.1.617.3 encontra-se circulante em 4 países [4]. Até o presente momento, a B.1.617.3 não foi identificada circulando em território brasileiro.

4.4.1 Transmissibilidade

4.4.1.1 Linhagem individual B.1.617.2 A PHE estima que a B.1.617.2 é, ao menos, tão transmissível quanto a B.1.1.7, apesar da necessidade de mais análises para corroborar essa observação [113].

4.4.2 Severidade e manifestações clínicas

Embora o aumento na taxa de morbidade correlacione-se com o crescimento da prevalência da B.1.617 na Índia, o impacto na severidade da Covid-19 ainda precisa de avaliação por estudos científicos. A alta nas taxas de morte pode ser uma função da ampliação da transmissibilidade combinada com a insuficiência dos serviços de saúde para satisfazer a demanda [113].

4.4.3 Imunidade, infecção e vacinação

4.4.3.1 Linhagem individual B.1.617.1 Os soros de vacinados com a BBV152 (n=28), vacina baseada em vírus inativado desenvolvida por Bharat Biotech, neutralizam B.1.617.1 in vitro. Adicionalmente, soros de convalescentes (n=17; infectados com B.1.1.7 (n=2), B.1.351 (n=2), B.1.1.28.2 (n=2) e B1 (n=11)) de-

mostram títulos de neutralização equivalentes contra a B.1.617.1 ao comparar com os resultados da neutralização por soros de vacinados com a BBV152 [117]. Além disso, os plasmas derivados de pacientes convalescentes (n=5) neutralizam as partículas de pseudovírus expressando a proteína S do isolado de Wuhan, B.1.617.1 ou B.1.351 in vitro. Observou-se uma redução de 2 vezes na capacidade neutralizante contra a B.1.617.1 comparado ao vírus de Wuhan. Essa comparação é favorável em relação à B.1.351 que apresentou potencial de neutralização reduzido em até 6 vezes [118]. Um estudo, utilizando o vírus, mostrou que apesar da redução na potência de neutralização contra a B.1.617.1 ser de até 6,8 vezes, a grande maioria dos soros de pacientes convalescentes (n=24) e de vacinados com as vacinas da Pfizer (n=10) e da Moderna (n=15) neutralizam essa variante [119].

4.4.3.2 Linhagem individual B.1.617.2 Um recente estudo do Public Health England (PHE), publicado no formato pré-print nesta semana observou que as vacinas da Pfizer/BioNTech e da Oxford/AstraZeneca tiveram uma efetividade de 88% e 60%, respectivamente, contra casos sintomáticos de Covid-19 causados pela B.1.617.2, duas semanas após a aplicação da segunda dose. Ambas tiveram 33% de efetividade contra casos sintomáticos de Covid-19 causados pela B.1.617.2 após a aplicação da primeira dose [120].

4.5 Outras variantes de atenção para a saúde pública

Com o intuito de qualificar as ações de resposta à pandemia, pesquisadores têm desenvolvido muitos estudos envolvendo o sequenciamento genético do SARS-CoV-2. Foram identificadas inúmeras variações genéticas, que originaram variantes e linhagens do vírus. Algumas, denominadas como VUIs, deverão passar por intensa investigação científica porque apresentam mutações capazes de conferir alguma vantagem seletiva. Atualmente, algumas autoridades mundiais de saúde e sanitárias

demonstram interesse em monitorá-las.

4.5.1 Variante P.2, linhagem B.1.1.28.2

Detectada primeiramente no Rio de Janeiro, a VUI P.2, linhagem B.1.1.28, apresenta um conjunto de 3 importantes mutações na proteína S, incluindo a mutação E484K que também se encontra presente na VOC P.1 e na linhagem B.1.351 [121,122]. A variante não é considerada uma VOC pela classificação dada pelo PANGO Lineages [4].

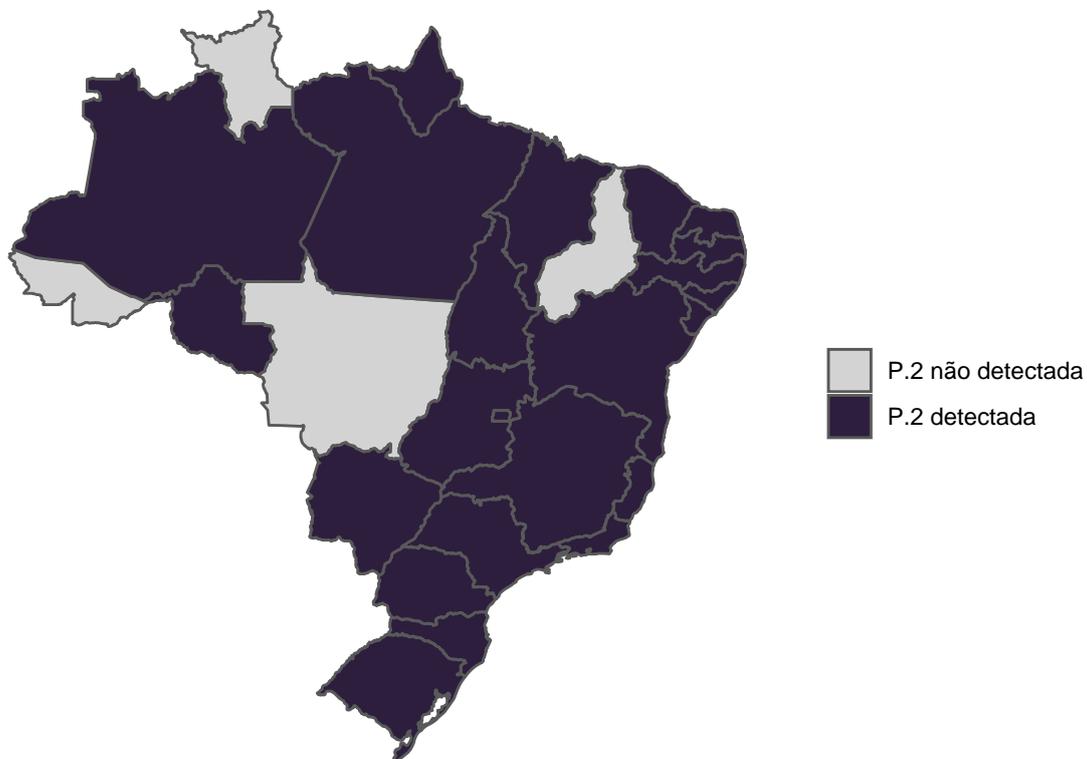


Figura 13: Distribuição da VUI P.2 nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [93] e GISAID).

A VUI P.2 encontra-se circulante em 35 países [4]. Até o presente momento, esta VUI foi identificada em 23 UF, incluindo Rondônia, Amazonas, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São

Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul.

4.5.1.1 Transmissibilidade Conforme mencionado, a mutação N501Y promove aumento significativo na afinidade do RDB viral ao receptor de ECA2, ocasionando maior transmissibilidade. Em contrapartida, a mutação E484K não confere efeito na afinidade de ligação do vírus ao receptor da ECA2. Por possuir apenas esta última mutação, o aumento rápido da prevalência da VUI P.2, variante predominante no Brasil, talvez esteja relacionado ao escape imunológico ao invés do aumento da transmissibilidade [123].

4.5.1.2 Imunidade, infecção e vacinação Com base na avaliação do potencial neutralizante de soros de 48 indivíduos vacinados com uma ou duas doses da BNT162b2 (Pfizer) ou da mRNA-2173 (Moderna) contra pseudovírus demonstrou-se que a neutralização contra a VUI P.2 foi reduzida em 13,4 vezes [107].

Foi relatado, em março de 2021, uma possível reinfecção pela P.2 em um indivíduo morador do Rio Grande do Sul previamente infectado pela P.1. Apesar disso, não foi possível rastrear a dinâmica de transmissão a partir das evidências coletadas [124].

Foi reportado um caso de reinfecção pela P.2 em uma paciente de Salvador que apresentou Covid-19 leve nas duas ocasiões. A reinfecção ocorreu em outubro de 2020, 147 dias após o primeiro episódio de infecção por SARS-CoV-2 da linhagem comumente circulante no momento (B.1.1.33) [125].

O regime de vacinação de duas doses da Covaxin (BBV152) aumentou significativamente o título de IgG e a eficácia neutralizante contra as variantes B.1.1.28.2 (P2) e linhagens anteriores, caracterizadas pela mutação D614G [126].

4.5.2 Novas VUIs

Uma nova variante denominada de CAL.20C, linhagem B.1.429, caracterizada por 5 mutações (ORF1a: I4205V, ORF1b: D1183Y, S: S13I; W152C; L452R) foi identificada no sul do estado norte-americano da Califórnia [127,128]. Amostras isoladas a partir do mês de novembro de 2020 nos Estados Unidos apresentaram aumento no número de mutações entre as regiões 414 a 583 da proteína S, sendo a mais predominante a mutação L452R, que está presente na CAL.20C. Ademais, em algumas amostras foi identificada outra variante portadora da mesma mutação denominada de CAL.20A. Esta variante deriva do clado 20A, linhagem B.1.232 e se difere da VUI CAL.20C por apresentar duas mutações adicionais para a região 452 da proteína S, enquanto a CAL.20A possui apenas uma. Uma análise genômica revelou que diversas variantes independentes portadoras da mutação L452R têm surgido recentemente em todo o mundo. Os resultados indicam que a mutação L452R apresenta um valor adaptativo significativo para o SARS-CoV-2 e que, aparentemente, a seleção positiva para esta mutação tornou-se particularmente forte apenas recentemente, refletindo a adaptação viral às medidas de contenção ou aumento da imunidade da população. Embora o impacto funcional da mutação L452R ainda não tenha sido extensivamente avaliado, a mudança de aminoácidos nesta região pode resultar em uma ligação muito mais forte ao receptor da ECA2, provocando o aumento da transmissibilidade e a fuga de anticorpos neutralizantes [129]. Ensaios com pseudovírus exibindo a mutação L452R indicam que há um aumento da infecção de 6,7 a 22,5 vezes em culturas de células pulmonares. Este aumento é menor que o observado com pseudovírus carregando a mutação N501Y (linhagens B.1.1.7, B. 1.351 e P.1) que foi de 11,4-30,9 vezes. Os ensaios de neutralização de anticorpos demonstraram redução de 4,0 a 6,7 vezes e de 2,0 vezes nos títulos de neutralização de pacientes convalescentes e vacinados, respectivamente [130]. Além disso foram detectadas variantes da linhagem B.1.243.1 e B.1.1.220, em circulação nos EUA, com a mutação E484K na proteína S [131,132]. Um estudo confirmou que os soros de

convalescentes e de pessoas que foram vacinadas contra a Covid-19 conseguem neutralizar a variante B.1.429 [133].

Em 5 de março de 2021, a linhagem R.1 foi identificada em 305 amostras. É observada predominantemente nos EUA (44%, 135/305) e Japão (28%, 84/305), sendo este último o local em que foi primeiramente sequenciada [96]. Em Uganda foi constatado o surgimento e posterior disseminação de uma nova variante pertencente à linhagem A, denominada de A.23.1, que compartilha múltiplas mutações de preocupação nas proteínas S, nsp6, ORF8 e ORF9 semelhantes às observadas em VOCs da linhagem B [134]. Em Hong Kong identificou-se uma variante de SARS-CoV-2 com uma nova arquitetura genômica caracterizada pela ausência de ORF7a, ORF7b e ORF8, e um produto ORF6 modificado no terminal C resultante da duplicação e transposição parcial da região 5'-UTR [135]. Na Venezuela tem sido identificada uma alta diversidade de novas linhagens de SARS-CoV-2 com a mutação D614G [136].

Uma nova variante com a mutação N679S na proteína S foi descoberta em um paciente neonatal que apresentava elevada carga viral do SARS-CoV-2. Análises iniciais indicam que esta variante está em circulação local na região do médio atlântico dos EUA. Apesar disso, a observação singular não é evidência suficiente para propor uma relação causal entre o aumento da carga viral com a nova variante reportada [137]. Programas independentes de vigilância genômica nos estados norte-americanos do Novo México e da Louisiana detectaram entre os meses de outubro de 2020 a janeiro de 2021 um crescimento de infecções por SARS-CoV-2 com a mutação Q677P na proteína S. As análises demonstraram, ao menos, 6 sub-linhagens distintas que parecem ter evoluído independentemente, sugerindo uma forte evidência de adaptação via evolução convergente. O estudo reiterou que futuros estudos devem avaliar a relevância biológica e clínica da mutação Q677P [138]. Uma nova VUI, denominada B.1.526, foi detectada na cidade de Nova Iorque [139]. A VUI B.1.526 possui a mutação E484K, que apresenta potencial de evadir anticorpos de pacientes convalescentes e anticorpos monoclonais. Esta VUI apresenta

também a mutação D235G na proteína S que pode contribuir para a redução da potência neutralizante de anticorpos [140].

Um extensivo programa de vigilância genômica envolvendo o sequenciamento de 20.543 amostras virais na cidade americana de Houston, Texas, identificou, em baixa frequência circulante, as VOCs B.1.1.7, B.1.351 e P.1 e as VUIs P.2, B.1.429 e B.1.427 [141].

O surgimento de mutações em diferentes linhagens, de forma independente, pode ser considerado um fator de alerta para uma possível vantagem adaptativa do vírus. Diversos relatos de surgimentos de linhagens com o mesmo conjunto de mutações estão sendo anunciados. Em Nova Iorque, foi relatado o surgimento independente de três variantes com a mutação P681 na proteína S. Cronologicamente, uma das variantes emergiu primeiro, no verão de 2020, tornando-se de circulação prevalente ao longo dos meses mas em declínio atualmente. Observou-se que o declínio foi causado pelo surgimento de duas outras variantes que estão sobrepujando a variante anterior devido, possivelmente, às mutações adicionais encontradas na proteína S [140]. Na Espanha, foram relatadas mutações nas posições 1163 e 1167 da proteína S que surgiram de forma independente e em múltiplos contextos após a primeira onda da epidemia no país. As análises genômicas indicaram que a quantidade de genomas contendo esse par e outras 10 mutações estava aumentando, o que sugere o surgimento de uma possível VUI, denominada linhagem B.1.177.637 ou VUI1163.7. Ensaio *in vitro* demonstraram que a linhagem tem menos potencial de infectividade do que sua ancestral (linhagem 20E) e que anticorpos de indivíduos vacinados mantêm efetividade contra essa VUI [142]. Em Bangladesh, amostras foram coletadas de pacientes com Covid-19 cujos vírus continham as mutações E484K e S359T na região de codificação da proteína S [143]. Nas Filipinas, uma variante do SARS-CoV-2 denominada de Ph-B.1.1.28, que possui múltiplas mutações na região da proteína S, foi relatada na Ilha de Cebu. Em 33 amostras analisadas, foram encontradas as mutações E484K, N501Y e P681H na proteína S também identificadas

em algumas VOCs, como a B.1.351, a P.1 e a B.1.1.7. Este é o primeiro relato conhecido da ocorrência conjunta dessas mutações no mesmo vírus [144]. As iniciativas de vigilância genômica detectaram uma nova variante de SARS-CoV-2 denominada B.1.620, a qual compartilha mutações e deleções no gene da proteína spike com outras variantes de preocupação (VoC). Essa variante já se encontra circulante na Lituânia, França, Alemanha, Espanha, Bélgica e República da África Central. Acredita-se que a linhagem tenha origem africana e sua disseminação tenha ocorrido por meio de viagens entre países. A linhagem possivelmente apresenta potencial de escape em relação à neutralização mediada por anticorpos do sistema imune [145].

Um estudo observou aumento na frequência de genomas de SARS-CoV-2 que contêm mutações no gene codificador da proteína de membrana (M). Além de ser uma proteína abundante, desempenha papel estrutural e nas funções biológicas do vírus. A proteína M auxilia na ligação do vírus à célula hospedeira, montagem da partícula viral e captura da glicose durante o processo de replicação. Nos genomas sequenciadas nos EUA a frequência dessas mutações no gene que codifica a proteína M aumentou 116 vezes entre o período de outubro de 2020 e fevereiro 2021. Este aumento acende o alerta da importância de monitorar essas e outras mutações, e não apenas na proteína S, em decorrência da possível adaptação viral [146].

No Brasil, um estudo encontrou pelo menos sete clados maiores (1-7) e dois clados menores (4.2 e 5.3), relacionados às seis linhagens mais prevalentes no país, e descreveu a sua distribuição em todo o território brasileiro. O surgimento e a mudança de frequência recente de algumas linhagens (P.1 e P.2) chamam a atenção porque estas possuem mutações de preocupação na proteína S (E484K e a N501Y) que estão fortemente associadas com a evasão imune e o aumento de afinidade do RBD viral ao receptor ECA2. [147]. Uma possível VUI, denominada N.9, oriunda da linhagem B.1.1.33 que apresenta a mutação E484K na proteína S foi observada em amostras de novembro de 2020. Essa VUI

também é caracterizada por outras 3 mutações (NSP:A1711V, NSP6:F36L e NS7b:E33A) que impõem alterações nas classes dos aminoácidos (mutações não-sinônimo) em outras proteínas do SARS-CoV-2. Atualmente, a N.9 foi detectada em 10 estados brasileiros, sugerindo que a linhagem está dispersa no país [148]. Uma provável VUI, denominada N.10, foi identificada em 23% das amostras (n=73) de SARS-Cov-2 sequenciadas no estado do Maranhão, entre janeiro e fevereiro de 2021. Essa VUI, derivada da B.1.1.33, apresenta 14 mutações características, incluindo 10 mutações pontuais, 5 destas localizam-se na proteína S (E484K, V445A, P9L, I210V e L212I) e 4 deleções, sendo 3 no terminal N na proteína S [149].

Um estudo recente relatou o sequenciamento de um genoma de SARS-CoV-2 contendo algumas variações genéticas nunca antes observadas: a deleção His69-Val70 e a mutação N439K [150]. Uma nova variante relatada em Israel, com a mutação P681H na proteína S, não foi associada com aumento das taxas de infecção sendo neutralizada por soros de indivíduos vacinados em níveis comparáveis à cepa B.1.1.7 [151]. Com relação à variante B.1.526, que possui as mutações E484K e/ou S477N, as vacinas disponíveis no mercado são capazes de promover respostas imunes robustas [152].

Análises de genomas virais revelam que a mutação G614 na proteína S, em algumas variantes, promove uma replicação viral mais eficiente, aumentado a transmissibilidade, e ocasiona maior afinidade de ligação às células do hospedeiro [153].

Foram descritas novas mutações para variantes da linhagem B.1.1.7: P111T na região NSP15, A119V na NSP14 e K68 na ORF8 do genoma viral. A mutação K68 induz um códon de parada na sequência da proteína ORF8 que apresenta função importante no escape imunológico [154].

A mutação T478K na proteína S foi reportada em inúmeros genomas depositados no GISAID, principalmente, naqueles provenientes do México e Estados Unidos da América. A mutação T478K está na região relacionada à interação com o receptor ECA2 humano [155].

Uma vigilância genômica conduzida em Angola, que resultou na análise de 73 genomas, demon-

strou a existência de 14 VOCs / VOIs conhecidas (501Y.V2 ou B.1.351/n=07, B.1.1.7/n=06, B.1.525/n=01), 44 pertencentes à C.16 (uma linhagem comum em circulação em Portugal) e doze enquadradas em outras linhagens. Além disso, o estudo identificou uma nova VOI em três passageiros vindos da Tanzânia. Temporariamente designada A.VOI.V2, possui 31 substituições de aminoácidos, sendo 11 dessas e três deleções na proteína S. Essas mutações incluem três substituições no RDB (R346K, T478R e E484K); cinco substituições e três deleções no domínio N-terminal, algumas das quais estão dentro do sítio antigênico (Y144 Δ , R246M, SYL247-249 Δ e W258L) 4; e duas substituições adjacentes ao local de clivagem S1 / S2 (H655Y e P681H). Várias dessas mutações estão presentes em outras VOCs / VOIs e evoluem sob seleção positiva [156]. Foi relatado um caso de reinfecção no Sul da Índia por uma variante contendo a mutação N440K na proteína S [157].

Um estudo epidemiológico no Líbano revelou a presença de variante de SARS-CoV-2, com origem ainda não definida, altamente transmissível circulando no país desde janeiro de 2021@fatima_y_noureddine_the_emergence. Em Côte d'Ivoire, no oeste subsaariano da África, foi avaliada a dinâmica das variantes circulantes na região por um ano, desde março de 2021. Os genomas de SARS-CoV-2 sequenciados indicam aumento da frequência da variante A.27 e são classificados como VOIs ou VOCs [158].

A análise de 74 genomas de SARS-CoV-2 provenientes da Nigéria revelou a existência das variantes B.1.1.7 (n=46) e de B.1.525 (n=17) no país. Essa última variante, embora rara em outros lugares do mundo, é encontrada com maior frequência nesse território africano [159].

A variante designada A.27.RN foi identificada na Alemanha (distrito de Rhine-Neckar) entre janeiro e março de 2021. Inicialmente figurou com variante predominante na região mas logo depois foi substituída por B.1.1.7. Os anticorpos induzidos pela vacinação com BNT162b2 neutralizaram A.27.RN, mas com uma eficácia reduzida de duas a três vezes em comparação com as linhagens originais de

SARS-CoV-2 e B.1.1.7 [160].

Nos EUA foi reportado o aumento da incidência de variantes do subclado B.1, que é caracterizado por mutações no gene M, responsável pela síntese da proteína de membrana do vírus. Entre as possíveis funções desta proteína estão a ligação com a célula hospedeira, empacotamento do vírus em conjunto com proteínas N e E e aumento da captação de glicose. A frequência da mutação I82T no gene M aumentou 116 vezes entre outubro e fevereiro de 2020 [161].

Em um centro médico nos EUA, casos de escape vacinal foram verificados após um surto causado pela variante R.1. Duas doses da vacina fabricada pela Pfizer-BioNTech foram administradas a 83 pacientes e 116 profissionais de saúde do instituto. No entanto, 26 pacientes e 20 profissionais testaram positivo para SARS-CoV-2. Os indivíduos infectados que tinham recebido a vacina foram 87% menos propensos a apresentar quadros clínicos sintomáticos de Covid-19 em comparação com aqueles indivíduos não vacinados [162].

Outros casos de surgimento de inúmeras variantes são reportados globalmente. No Egito, foi identificada uma variante com mutações em D614G (glicoproteína de pico) e P4715L (RNA-polimerase dependente de RNA), associadas à transmissibilidade [163]. Na França, foi detectada a variante 19B, contendo 18 substituições de aminoácidos, incluindo 7–8 substituições e 2 deleções na proteína S [164]. Na China, a variante com a mutação ORF3a-Q57H é apontada como possível causadora do aumento de casos de infecção no país [165]. No Brasil, observou-se, na região nordeste do estado de São Paulo, uma possível nova variante oriunda do clado B.1.1.28. Esta apresenta a mutação L452R na proteína S, que também é encontrada nas variantes B.1.617 (Índia) e B.1.427 e B.1.429, ambas VUIs emergentes na Califórnia. A potencial nova variante, B.1.1.128 possui 13 mutações não-sinônimas, (ORF1a:A516T, ORF1a:P971L, ORF1a:A3143V, ORF1a:L3201P, ORF1a:Q3729K, ORF1a:L3915F, ORF1a:Y822C, S:G142V, S:Q173K, S:L452R, S:I720V, ORF3a:V50I, N:A220V) e 5 sinônimas. Deste total, 4 mutações

não-sinônimas são na região da proteína S [166]. Sugere-se que a capacidade da variante B.1.617 de escapar de anticorpos pode contribuir para a sua rápida disseminação [167].

Pacientes imunocomprometidos podem servir como suporte para emergência de variantes que demonstram escape imunológico [168].

A variante B.1.526 emergiu em novembro de 2020 na cidade de Nova Iorque nos EUA. Essa variante apresenta a mutação E484K, a qual está relacionada à atenuação da neutralização por anticorpos. Evidências preliminares sugerem que essa variante não acarreta maior severidade ou risco de infecção após vacinação [169].

A variante B.1.427/B.1.429 foi identificada no Colorado nos EUA em janeiro de 2021. Estudos iniciais sugerem que essa variante se relaciona a uma maior infectividade e severidade, promovendo menor suscetibilidade à neutralização por anticorpos monoclonais [170].

Um novo surto de infecção nosocomial de casos de Covid-19 foi associado a uma nova variante denominada B.1.616, a qual aparenta maior letalidade [171].

Referências

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 11 de fevereiro de 2021]. Recuperado de: <https://covid19.who.int>
2. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 11 de fevereiro de 2021]. Recuperado de: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology* [Internet]. 2020 [citado 11 de fevereiro de 2021];5:1403–7. Recuperado de: <http://www.nature.com/articles/s41564->

020-0770-5

4. PANGO lineages [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2021]. Recuperado de: https://cov-lineages.org/global_report.html
5. Rede Genômica Fiocruz [Internet]. Genomahcov - Fiocruz. [citado 17 de fevereiro de 2021]. Recuperado de: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>
6. Corona-ômica R. INFORME REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 jan. Report No.: número 04.
7. Corona-ômica R. INFORME REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 fev. Report No.: número 05.
8. Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [citado 11 de fevereiro de 2021]. Recuperado de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
9. Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *Journal of Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2021;82:e8–10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.01.007>
10. Corum J, Zimmer C. Coronavirus Variants and Mutations. *The New York Times* [Internet]. [citado 7 de abril de 2021]; Recuperado de: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html>
11. Ong SWX, Young BE, Lye DC. Lack of detail in population-level data impedes analysis of SARS-CoV-2 variants of concern and clinical outcomes. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fs1473-3099%2821%2900201-2>
12. Jewell BL. Monitoring differences between the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and other lineages. *The Lancet Public Health* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fs2468-2667%2821%2900073-6>

13. Duverger C, Souyri V, Monteil C, Fournier S, Espinasse F, Gramer MC, et al. Controlling healthcare-associated transmission of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in a large hospital network. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jhin.2021.04.031>
14. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2020.12.24.20248822>
15. Lindstrøm JC, Engebretsen S, Kristoffersen AB, Isaksson Rø G Øyvind, Palomares AD-L, Engø-Monsen K, et al. Increased transmissibility of the B.1.1.7 SARS-CoV-2 variant: Evidence from contact tracing data in Oslo, January to February 2021. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.29.21254122>
16. Gaymard A, Bosetti P, Feri A, Destras G, Enouf V, Andronico A, et al. Early assessment of diffusion and possible expansion of SARS-CoV-2 Lineage 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, variant of concern 202012/01) in France, January to March 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. European Centre for Disease Control; Prevention (ECDC); 2021;26. Recuperado de: <https://doi.org/10.2807%2F1560-7917.es.2021.26.9.2100133>
17. Chagla Z, Ma H, Sander B, Baral SD, Mishra S. Characterizing the disproportionate burden of SARS-CoV-2 variants of concern among essential workers in the Greater Toronto Area, Canada. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.22.21254127>
18. Grabowski F, Preibisch G, Giziński S, Kochańczyk M, Lipniacki T. SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 has about twofold replicative advantage and acquires concerning mutations. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2020.12.28.20248906>
19. Stefanelli P, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, Mammone A, Poletti P, et al. Co-circulation of SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 and P.1. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.22.21254127>

[//doi.org/10.1101/2021.04.06.21254923](https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254923)

20. Kidd M, Richter A, Best A, Cumley N, Mirza J, Percival B, et al. S-variant SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-qPCR. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021];jiab082. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab082/6134354>

21. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251535>

22. Brown JC, Goldhill DH, Zhou J, Peacock TP, Frise R, Goonawardane N, et al. Increased transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 (VOC 2020212/01) is not accounted for by a replicative advantage in primary airway cells or antibody escape. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.432576>

23. Krutikov M, Hayward A, Shallcross L. Spread of a Variant SARS-CoV-2 in Long-Term Care Facilities in England. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056/2Fnejmc2035906>

24. Roquebert B, Haim-Boukobza S, Trombert-Paolantoni S, Lecorche E, Verdurme L, Foulongne V, et al. SARS-CoV-2 variants of concern are associated with lower RT-PCR amplification cycles between January and March 2021 in France. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.03.19.21253971>

25. Touret F, Luciani L, Baronti C, Cochin M, Driouich J-S, Gilles M, et al. Replicative fitness SARS-CoV-2 20I/501Y.V1 variant in a human reconstituted bronchial epithelium. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.436427>

26. Mok BW-Y, Liu H, Lau S-Y, Deng S, Liu S, Tam RC-Y, et al. Low dose inocula of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant initiate more robust infections in the upper respiratory tract of hamsters than earlier D614G variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.19.440414>

27. Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, Khavari PA. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Spike variants bind human ACE2 with increased affinity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.22.432359>

28. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.14.431117>

29. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Lavine CL, Rawson S, Peng H, et al. Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.13.439709>

30. Kumar V, Singh J, Hasnain SE, Sundar D. Possible link between higher transmissibility of B.1.617 and B.1.1.7 variants of SARS-CoV-2 and increased structural stability of its spike protein and hACE2 affinity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.29.441933>

31. Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, et al. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. Nature Communications [Internet]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021];12:848. Recuperado de: <http://www.nature.com/articles/s41467-021-21118-2>

32. Daniloski Z, Jordan TX, Ilmain JK, Guo X, Bhabha G, tenOever BR, et al. The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types. eLife [Internet]. 2021 [citado 17

de fevereiro de 2021];10:e65365. Recuperado de: <https://elifesciences.org/articles/65365>

33. Peters MH, Bastidas O, Kokron DS, Henze CE. Transformations, Comparisons, and Analysis of Down to Up Protomer States of Variants of the SARS-CoV-2 Prefusion Spike Protein Including the UK Variant B.1.1.7 [Internet]. Biophysics; 2021 fev. Recuperado de: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.09.430519>

34. Socher E, Conrad M, Heger L, Paulsen F, Sticht H, Zunke F, et al. Mutations in the B.1.1.7 SARS-CoV-2 spike protein reduce receptor-binding affinity and induce a flexible link to the fusion peptide. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.06.438584>

35. Rynkiewicz P, Babbitt GA, Cui F, Hudson AO, Lynch ML. Betacoronavirus binding dynamics relevant to the functional evolution of the highly transmissible SARS-CoV-2 variant N501Y. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2020.09.11.293258>

36. Gobeil S, Janowska K, McDowell S, Mansouri K, Parks R, Stalls V, et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation and antigenicity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.11.435037>

37. Grabowski F, Kochończyk M, Lipniacki T. L18F substrain of SARS-CoV-2 VOC-202012/01 is rapidly spreading in England [Internet]. Epidemiology; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.07.21251262>

38. Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Legros V, Leroy EM. Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.18.435945>

39. Hamer SA, Ghai RR, Zecca IB, Auckland LD, Roundy CM, Davila E, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant of concern detected in a pet dog and cat after exposure to a person with COVID-19, USA. *Transboundary and Emerging Diseases* [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1111%2F>

2Ftbed.14122

40. Pereira F. SARS-CoV-2 variants combining spike mutations and the absence of ORF8 may be more transmissible and require close monitoring. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. Elsevier BV; 2021;550:8–14. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2021.02.080>

41. Elliott J, Whitaker M, Bodinier B, Riley S, Ward H, Cooke G, et al. Symptom reporting in over 1 million people: community detection of COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.10.21251480>

42. Snell LB, Wang W, Alcolea-Medina A, Charalampous T, Nebbia G, Batra R, et al. First and second SARS-CoV-2 waves in inner London: A comparison of admission characteristics and the impact of the B.1.1.7 variant. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.16.21253377>

43. Brookman S, Cook J, Zucherman M, Broughton S, Harman K, Gupta A. Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on children and young people. *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. Elsevier BV; 2021;5:e9–10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fs2352-4642%2821%2900030-4>

44. Courjon J, Contenti J, Demonchy E, Levraut J, Barbry P, Rios G, et al. Spread of the SARS-CoV-2 UK-variant in the South East of France: impact on COVID-19 patients' age, comorbidity profiles and clinical presentation. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.12.21253817>

45. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday J, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England [Internet]. *Epidemiology*; 2020 dez. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.24.20248822>

46. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, and RHK. Increased mortal-

ity in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.01.21250959>

47. Patone M, Thomas K, Hatch R, Tan PS, Coupland C, Liao W, et al. Analysis of severe outcomes associated with the SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England using ICNARC Case Mix Programme and QResearch databases. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.11.21253364>

48. Jabłońska K, Aballéa S, Auquier P, Toumi M. On the association between SARS-COV-2 variants and COVID-19 mortality during the second wave of the pandemic in Europe. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.25.21254289>

49. 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 [Internet]. BMJ; 2021;n579. Recuperado de: <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.n579>

50. Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.04.21252528>

51. Woldemeskel BA, Garliss CC, Blankson JN. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. Journal of Clinical Investigation [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1172%2Fjci149335>

52. Bates TA, Leier HC, Lyski ZL, McBride SK, Coulter FJ, Weinstein JB, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants by convalescent and vaccinated serum. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.04.21254881>

53. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2

variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nature Medicine* [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1038%2Fs41591-021-01294-w>

54. Liu H, Zhang Q, Wei P, Chen Z, Aviszus K, Yang J, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. *Cell Research* [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1038%2Fs41422-021-00496-8>

55. Castonguay N, Zhang W, Langlois M-A. Meta-Analysis of the Dynamics of the Emergence of Mutations and Variants of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.06.21252994>

56. Stankov MV, Cossmann A, Bonifacius A, Dopfer-Jablonka A, Ramos GM, Gödecke N, et al. Humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2 variants and human coronaviruses after single BNT162b2 vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.16.21255412>

57. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nature Medicine* [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1038%2Fs41591-021-01318-5>

58. Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1001%2Fjama.2021.4388>

59. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021; eabh1282. Recuperado de: <https://doi.org/10.1126/science.abb1282>

[//doi.org/10.1126%2Fscience.abh1282](https://doi.org/10.1126%2Fscience.abh1282)

60. Sansone E, Tiraboschi M, Sala E, Albini E, Lombardo M, Castelli F, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against the B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2 among healthcare workers in Brescia, Italy. *Journal of Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.04.038>

61. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2104974>

62. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fs0140-6736%2821%2900628-0>

63. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung C-T, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo KY, et al. Qualitatively distinct modes of Sputnik V vaccine-neutralization escape by SARS-CoV-2 Spike variants. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.31.21254660>

64. Wang G-L, Wang Z-Y, Duan L-J, Meng Q-C, Jiang M-D, Cao J, et al. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2103022>

65. Pageaud S, Ponthus N, Gauchon R, Pothier C, Rigotti C, Eyraud-Loisel A, et al. Adapting French COVID-19 vaccination campaign duration to variant dissemination. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.17.21253739>

66. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature* [Internet]. Springer

Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1038%2Fs41586-021-03402-9>

67. Slavov SN, Patané JSL, Santos Bezerra R dos, Giovanetti M, Fonseca V, Martins AJ, et al. Genomic monitoring unveil the early detection of the SARS-CoV-2 B.1.351 lineage (20H/501Y.V2) in Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.30.21254591>

68. Montagutelli X, Prot M, Levillayer L, Salazar EB, Jouvion G, Conquet L, et al. The B1.351 and P.1 variants extend SARS-CoV-2 host range to mice. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.18.436013>

69. Spinello A, Saltalamacchia A, Borišek J, Magistrato A. Allosteric Cross-Talk Among SARS-CoV-2 Spike's Receptor-Binding Domain Mutations Triggers an Effective Hijacking of Human Cell Receptor. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.30.441093>

70. Sah P, Vilches TN, Shoukat A, Pandey A, Fitzpatrick MC, Moghadas SM, et al. Quantifying the potential for dominant spread of SARS-CoV-2 variant B.1.351 in the United States. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.10.21256996>

71. Marot S, Malet I, Jary A, Leducq V, Abdi B, Teyssou E, et al. Neutralization heterogeneity of United Kingdom and South-African SARS-CoV-2 variants in BNT162b2-vaccinated or convalescent COVID-19 healthcare workers. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.05.434089>

72. 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. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.06.434193>

73. Guo K, Barrett BS, Mickens KL, Hasenkrug KJ, Santiago ML. Interferon Resistance of Emerging SARS-CoV-2 Variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.20.436257>

74. Chen X, Chen Z, Azman AS, Sun R, Lu W, Zheng N, et al. Comprehensive mapping of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants induced by natural infection or vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256506>

75. Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa S-H, Tegally H, Lustig G, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250224>

76. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. Cell [Internet]. Elsevier BV; 2021;184:2384–2393.e12. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036>

77. Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, et al. CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants [Internet]. Allergy; Immunology; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.11.21251585>

78. Tarke A, Sidney J, Methot N, Zhang Y, Dan JM, Goodwin B, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>

79. Ge A, Rioux M, Kelvin AA. Computational assessment of the spike protein antigenicity reveals diversity in B cell epitopes but stability in T cell epitopes across SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.437035>

80. Neidleman J, Luo X, McGregor M, Xie G, Murray V, Greene WC, et al. mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2-specific T cells recognize B.1.1.7 and B.1.351 variants but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.443888>

81. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 [Internet]. *Immunology*; 2021 jan. Recuperado de: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.25.428137>

82. Edara VV, Norwood C, Floyd K, Lai L, Davis-Gardner ME, Hudson WH, et al. Infection- and vaccine-induced antibody binding and neutralization of the B.1.351 SARS-CoV-2 variant. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 2021 [citado 23 de abril de 2021];29:516–521.e3. Recuperado de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312821001372>

83. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KSt, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2021;184:2372–2383.e9. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cell.2021.03.013>

84. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;eabg9175. Recuperado de: <https://doi.org/10.1126%2Fscience.abg9175>

85. Kustin T, Harel N, Finkel U, Perchik S, Harari S, Tahor M, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.06.21254882>

86. Röltgen K, Nielsen SCA, Arunachalam PS, Yang F, Hoh RA, Wirz OF, et al. mRNA vaccination compared to infection elicits an IgG-predominant response with greater SARS-CoV-2 specificity and similar decrease in variant spike recognition. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.05.21254952>

87. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, Zuckerman N, Yishai R, Alroy-Preis S, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. *New England Journal of*

Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2104036>

88. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmoa2102214>

89. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.05.21256716>

90. Neuzil KM. Interplay between Emerging SARS-CoV-2 Variants and Pandemic Control. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejme2103931>

91. Hassan AO, Shrihari S, Gorman MJ, Ying B, Yuan D, Raju S, et al. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.08.443267>

92. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmoa2103055>

93. Corona-ômica R. INFORME REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 fev. Report No.: número 03.

94. Rede C. INFORME REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 mar. Report No.: 8.

95. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant Identified in Travelers from Brazil to Japan. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [citado 18 de fevereiro de 2021];27. Recuperado de: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0138_article.htm

96. Hirotsu Y, Omata M. Discovery of a SARS-CoV-2 variant 1 from the P.1 lineage harboring

K417T/E484K/N501Y mutations in Kofu, Japan. *Journal of Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.03.013>

97. FIOCRUZ/ILMD, FVS-AM. Caracterização genética do SARS-CoV-2 circulante no Estado do Amazonas. [Internet]. 2021 jan. Report No.: N° 09. Recuperado de: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/protocolos/>

98. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.01.433466>

99. Vogel M, Chang X, Augusto GS, Mohsen MO, Speiser DE, Bachmann MF. SARS-CoV-2 variant with higher affinity to ACE2 shows reduced sera neutralization susceptibility. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.04.433887>

100. Resende PC, Naveca FG, Lins RD, Dezordi FZ, Ferraz MVF, Moreira EG, et al. The ongoing evolution of variants of concern and interest of SARS-CoV-2 in Brazil revealed by convergent indels in the amino (N)-terminal domain of the Spike protein. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.19.21253946>

101. Oliveira MHS de, Lippi G, Henry BM. Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.24.21254046>

102. Freitas ARR, Lemos DRQ, Beckedorff OA, Góes Cavalcanti LP de, Siqueira AM, Mello RCS de, et al. The increase in the risk of severity and fatality rate of covid-19 in southern Brazil after the emergence of the Variant of Concern (VOC) SARS-CoV-2 P.1 was greater among young adults without pre-existing risk conditions. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.>

04.13.21255281

103. Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Menezes MO, Katz L, Knobel R, Amorim MMR, et al. Higher case fatality rate among obstetric patients with COVID-19 in the second year of pandemic in Brazil: do new genetic variants play a role? Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.06.21256651>

104. Yuan M, Huang D, Lee C-CD, Wu NC, Jackson AM, Zhu X, et al. Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.16.430500>

105. Hoffmann M, Arora P, Gross R, Seidel A, Hoernich B, Hahn A, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination [Internet]. Molecular Biology; 2021 fev. Recuperado de: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.11.430787>

106. Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, Herati RS, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies [Internet]. Microbiology; 2021 fev. Recuperado de: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.05.430003>

107. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KSt, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.14.21251704>

108. Souza WM de, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA de, Parise PL, et al. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 mar. Report No.: ID 3793486. Recuperado de: <https://papers.ssrn.com/abstract=3793486>

109. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.12.435194>

110. Leier HC, Bates TA, Lyski ZL, McBride SK, Lee DX, Coulter FJ, et al. Previously infected vaccinees broadly neutralize SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.25.21256049>

111. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.01.433466>

112. Prete CA, Buss LF, Abraham CMM, Salomon T, Crispim MAE, Oikawa MK, et al. Reinfection by the SARS-CoV-2 P.1 variant in blood donors in Manaus, Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.10.21256644>

113. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU-EEA [Internet]. Stockholm; 2021 nov. Recuperado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Emergence-of-SARS-CoV-2-B.1.617-variants-in-India-and-situation-in-the-EUEEA_0.pdf

114. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 situation update worldwide, as of week 17 [Internet]. Stockholm; 2021 jun. Recuperado de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

115. Julia L. Mullen, Ginger Tsueng, Alaa Abdel Latif, Manar Alkuzweny, Marco Cano, Emily Haag, et al. outbreak.info [Internet]. outbreak.info. Recuperado de: <https://outbreak.info/>

116. Verghese M, Jiang B, Iwai N, Mar M, Sahoo MK, Yamamoto F, et al. Identification of a SARS-CoV-2 Variant with L452R and E484Q Neutralization Resistance Mutations. *Journal of Clinical Microbiology*

[Internet]. American Society for Microbiology; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1128%2Fjcm.00741-21>

117. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab411>

118. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Krüger N, Kempf A, Nehlmeier I, Graichen L, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.04.442663>

119. Edara V-V, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.09.443299>

120. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2021; Recuperado de: <https://www.medrxiv.org/content/early/2021/05/24/2021.05.22.21257658>

121. Voloch CM, Silva F R da, Almeida LGP de, Cardoso CC, Brustolini OJ, Gerber AL, et al. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil [Internet]. *Genetic; Genomic Medicine*; 2020 dez. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.23.20248598>

122. Toovey OTR, Harvey KN, Bird PW, Tang JW-TW-T. Introduction of Brazilian SARS-CoV-2 484K.V2 related variants into the UK. *Journal of Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2021;82:e23–4. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.01.025>

123. Laffeber C, Koning K de, Kanaar R, Lebbink JH. Experimental evidence for enhanced receptor binding by rapidly spreading SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado

de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.22.432357>

124. Vírus-MCTI R. INFORME N.14 REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 abr. Report No.: 14.

125. Nonaka CKV, Franco MM, Gräf T, Lorenzo Barcia CA de, Mendonça RN de Ávila, Sousa KAF de, et al. Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. Centers for Disease Control; Prevention (CDC); 2021;27:1522–4. Recuperado de: <https://doi.org/10.3201%2F2705.210191>

126. Sapkal G, Yadav P, Ella R, Abraham P, Patil D, Gupta N, et al. Neutralization of B.1.1.28 P2 variant with sera of natural SARS-CoV-2 infection and recipients of BBV152 vaccine. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.30.441559>

127. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA* [Internet]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021]; Recuperado de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776543>

128. Peng J, Liu J, Mann SA, Mitchell AM, Laurie MT, Sunshine S, et al. Estimation of secondary household attack rates for emergent spike L452R SARS-CoV-2 variants detected by genomic surveillance at a community-based testing site in San Francisco. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab283>

129. Tchesnokova V, Kulakesara H, Larson L, Bowers V, Rechkina E, Kisiela D, et al. Acquisition of the L452R mutation in the ACE2-binding interface of Spike protein triggers recent massive expansion of SARS-Cov-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.22.432189>

130. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/>

10.1101%2F2021.03.07.21252647

131. Skidmore PT, Kaelin EA, Holland LA, Maqsood R, Wu LI, Mellor NJ, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 E484K variant of interest in Arizona. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.26.21254367>

132. Lesho E, Corey B, Lebreton F, Ong AC, Swierczewski BE, Bennett JW, et al. Emergence of the E484K Mutation in SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.220 in Upstate New York. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.11.21253231>

133. Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2103740>

134. Lule Bugembe D, Phan MVT, Ssewanyana I, Semanda P, Nansumba H, Dhaala B, et al. A SARS-CoV-2 lineage A variant (A.23.1) with altered spike has emerged and is dominating the current Uganda epidemic [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.08.21251393>

135. Tse H, Lung DC, Wong SC-Y, Ip K-F, Wu T-C, To KK-W, et al. Emergence of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 virus variant with novel genomic architecture in Hong Kong. Clinical Infectious Diseases [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab198>

136. Loureiro CL, Jaspe RC, D'Angelo P, Zambrano JL, Rodriguez L, Alarcon V, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak. Abdel-Moneim AS, organizador. PLOS ONE [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2021;16:e0247196. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0247196>

137. LoTempio J, Billings E, Draper K, Ralph C, Moshgriz M, Duong N, et al. Novel SARS-CoV-2

spike variant identified through viral genome sequencing of the pediatric Washington D.C. COVID-19 outbreak [Internet]. Genetic; Genomic Medicine; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.08.21251344>

138. Hodcroft EB, Domman DB, Snyder DJ, Oguntuyo KY, Diest MV, Densmore KH, et al. Emergence in late 2020 of multiple lineages of SARS-CoV-2 Spike protein variants affecting amino acid position 677. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.12.21251658>

139. Annavajhala MK, Mohri H, Zucker JE, Sheng Z, Wang P, Gomez-Simmonds A, et al. A Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern, B.1.526, Identified in New York. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.23.21252259>

140. Lasek-Nesselquist E, Pata J, Schneider E, George KSt. A tale of three SARS-CoV-2 variants with independently acquired P681H mutations in New York State. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.10.21253285>

141. Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, Subedi S, Olson R, Davis JJ, et al. Sequence Analysis of 20,453 SARS-CoV-2 Genomes from the Houston Metropolitan Area Identifies the Emergence and Widespread Distribution of Multiple Isolates of All Major Variants of Concern. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.26.21252227>

142. Ruiz-Rodriguez P, Francés-Gómez C, Chiner-Oms Álvaro, López MG, Jiménez-Serrano S, Cancino-Muñoz I, et al. Evolutionary and phenotypic characterization of spike mutations in a new SARS-CoV-2 Lineage reveals two Variants of Interest. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.08.21253075>

143. Adnan N, Khondoker MU, Rahman MS, Ahmed MF, Sharmin S, Sharif N, et al. Coding-Complete Genome Sequences and Mutation Profiles of Nine SARS-CoV-2 Strains Detected from COVID-19 Patients in Bangladesh. Dennehy JJ, organizador. Microbiology Resource Announcements [Internet]. American

Society for Microbiology; 2021;10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1128%2Fmra.00124-21>

144. Bascos NAD, Mirano-Bascos D, Saloma CP. Structural Analysis of Spike Protein Mutations in an Emergent SARS-CoV-2 Variant from the Philippines. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.06.434059>

145. Dudas G, Hong SL, Potter B, Calvignac-Spencer S, Niatou-Singa FS, Tombolomako TB, et al. Travel-driven emergence and spread of SARS-CoV-2 lineage B.1.620 with multiple VOC-like mutations and deletions in Europe. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.04.21256637>

146. Shen L, Bard JD, Triche TJ, Judkins AR, Biegel JA, Gai X. Emerging variants of concern in SARS-CoV-2 membrane protein: a highly conserved target with potential pathological and therapeutic implications. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.11.434758>

147. Franceschi VB, Ferrareze PAG, Zimmerman RA, Cybis GB, Thompson CE. Mutation hotspots, geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 lineages in Brazil, February 2020 to February 2021: insights and limitations from uneven sequencing efforts. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.08.21253152>

148. Resende PC, Gräf T, Paixão ACD, Appolinario L, Lopes RS, Fonseca Mendonça AC da, et al. A potential SARS-CoV-2 variant of interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.12.434969>

149. Resende P. Identification of a new B.1.1.33 SARS-CoV-2 Variant of Interest (VOI) circulating in Brazil with mutation E484K and multiple deletions in the amino (N)-terminal domain of the Spike protein [Internet]. Virological. 2021 [citado 7 de abril de 2021]. Recuperado de:

<https://virological.org/t/identification-of-a-new-b-1-1-33-sars-cov-2-variant-of-interest-voicirculating-in-brazil-with-mutation-e484k-and-multiple-deletions-in-the-amino-n-terminal-domain-of-the-spike-protein/675>

150. Aanniz T, Ouadghiri M, Bendahou MA, Chemaou-Elfihri MW, Chenaoui M, Dakka H, et al. First Report of a SARS-CoV-2 Genome Sequence with a Spike His69-Val70 Deletion and an Asn439Lys Mutation in Morocco. Roux S, organizador. Microbiology Resource Announcements [Internet]. American Society for Microbiology; 2021;10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1128%2Fmra.00027-21>

151. Zuckerman NS, Fleishon S, Bucris E, Bar-Ilan D, Linial M, Bar-Or I, et al. A unique SARS-CoV-2 spike protein P681H strain detected in Israel. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.25.21253908>

152. Zhou H, Dcosta BM, Samanovic MI, Mulligan MJ, Landau NR, Tada T. B.1.526 SARS-CoV-2 variants identified in New York City are neutralized by vaccine-elicited and therapeutic monoclonal antibodies. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.24.436620>

153. Pohl MO, Busnadiago I, Kufner V, Glas I, Karakus U, Schmutz S, et al. SARS-CoV-2 variants reveal features critical for replication in primary human cells. Schultz-Cherry S, organizador. PLOS Biology [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2021;19:e3001006. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pbio.3001006>

154. Surleac M, Casangiu C, Banica L, Milu P, Florea D, Sandulescu O, et al. Short Communication: Evidence of Novel SARS-CoV-2 Variants Circulation in Romania. AIDS Research and Human Retroviruses [Internet]. Mary Ann Liebert Inc; 2021;37:329–32. Recuperado de: <https://doi.org/10.1089%2Faid.2021.0009>

155. Giacomo SD, Mercatelli D, Rakhimov A, Giorgi FM. Preliminary report on SARS-CoV-2 Spike

mutation T478K. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.28.437369>

156. Oliveira T de, Lutucuta S, Nkengasong J, Morais J, Paixão JP, Neto Z, et al. A novel variant of interest of SARS-CoV-2 with multiple spike mutations detected through travel surveillance in Africa. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.03.30.21254323>

157. Rani PR, Imran M, Lakshmi JV, Jolly B, Jain A, Surekha A, et al. Symptomatic reinfection of SARS-CoV-2 with spike protein variant N440K associated with immune escape. *Journal of Medical Virology* [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1002%2Fjmv.26997>

158. Anoh EA, Schubert G, Wayoro O, Pacôme M, Belarbi E, Sachse A, et al. SARS-CoV-2 variants of concern, variants of interest and lineage A.27 are on the rise in Côte d'Ivoire. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.06.21256282>

159. Ozer EA, Simons LM, Adewumi OM, Fowotade AA, Omoruyi EC, Adeniji JA, et al. High prevalence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 (UK variant) and the novel B.1.5.2.5 lineage in Oyo State, Nigeria. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.09.21255206>

160. Mallm J-P, Bundschuh C, Kim H, Weidner N, Steiger S, Lander I, et al. Local emergence and decline of a SARS-CoV-2 variant with mutations L452R and N501Y in the spike protein. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.27.21254849>

161. Shen L, Bard JD, Triche TJ, Judkins AR, Biegel JA, Gai X. Emerging variants of concern in SARS-CoV-2 membrane protein: a highly conserved target with potential pathological and therapeutic implications. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. Informa UK Limited; 2021;1–24. Recuperado de: <https://doi.org/10.1080%2F22221751.2021.1922097>

162. Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P, Arora V, Johnson M, George K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with a SARS-CoV-2 R.1 Lineage Variant in a Skilled Nursing Facility After Vaccination Program

Kentucky, March 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:639–43. Recuperado de: <https://doi.org/10.15585%2Fmmwr.mm7017e2>

163. Zekri A-RN, Mohanad M, Hafez MM, Soliman HK, Hassan ZK, Abouelhoda M, et al. Genome sequencing of SARS-CoV-2 in a cohort of Egyptian patients revealed mutation hotspots that are related to clinical outcomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [Internet]. Elsevier BV; 2021;1867:166154. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbadis.2021.166154>

164. Fourati S, Decousser J-W, Khouider S, N'Debi M, Demontant V, Trawinski E, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant Derived from Clade 19B, France. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. Centers for Disease Control; Prevention (CDC); 2021;27:1540–3. Recuperado de: <https://doi.org/10.3201%2Fid2705.210324>

165. Chu DKW, Hui KPY, Gu H, Ko RLW, Krishnan P, Ng DYM, et al. Introduction of ORF3a-Q57H SARS-CoV-2 Variant Causing Fourth Epidemic Wave of COVID-19, Hong Kong, China. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. Centers for Disease Control; Prevention (CDC); 2021;27:1492–5. Recuperado de: <https://doi.org/10.3201%2Fid2705.210015>

166. Corona-ômica R. INFORME REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI. 2021 maio. Report No.: número 16.

167. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Krüger N, Kempf A, Nehlmeier I, Graichen L, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.05.04.442663>

168. Weigang S, Fuchs J, Zimmer G, Schnepf D, Kern L, Beer J, et al. Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient: a source of immune escape variants. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.04.30.21256244>

169. Thompson CN, Hughes S, Ngai S, Baumgartner J, Wang JC, McGibbon E, et al. Rapid Emergence and Epidemiologic Characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 Variant New York City, New York, January 1-April 5, 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:712–6. Recuperado de: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7019e1>

170. Webb LM, Matzinger S, Grano C, Kawasaki B, Stringer G, Bankers L, et al. Identification of and Surveillance for the SARS-CoV-2 Variants B.1.427 and B.1.429 Colorado, January-March 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:717–8. Recuperado de: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7019e2>

171. Fillatre P, Dufour M-J, Behillil S, Vatan R, Reusse P, Gabellec A, et al. A new SARS-CoV-2 variant poorly detected by RT-PCR on nasopharyngeal samples, with high lethality. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256690>