

**Informe Semanal nº2 de
Evidências sobre
Variantes de Atenção do
SARS-CoV-2**

DECIT/SCTIE/MS

26 de Fevereiro 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

Camile Giarretta Sachetti – 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

Mariana Bertol Leal – 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 02 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.

31 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	11
4.1	Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7	11
4.1.1	Identificação, distribuição e características	12
4.1.2	Transmissibilidade	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	17
4.2.1	Identificação, distribuição e características	17
4.2.2	Imunidade, reinfecção e vacinação	19
4.3	Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1	20
4.3.1	Transmissibilidade	21
4.3.2	Imunidade, infecção e vacinação	22
4.4	Outras variantes de atenção para a saúde pública	22
4.4.1	Novas VUIs	23
	Referências	24

1 Apresentação

O Informe Semanal Evidências sobre Variantes de Atenção do SARS-CoV-2 é uma produção capitaneada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS), que possui o objetivo de acompanhar e relatar as publicações científicas sobre as principais variantes de SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e no mundo e as suas implicações para a saúde. Para tanto, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados de indexação de periódicos científicos, de artigos no formato pré-print e bases de literatura cinzenta. Este Informe não avalia a qualidade metodológica das evidências encontradas, mas as organiza para informar os gestores e profissionais da saúde sobre as mais recentes descobertas científicas sobre as variantes do SARS-CoV-2. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática. Todas as frases destacadas em itálico no corpo do texto consistem em novas informações oriundas de documentos científicos e da literatura cinzenta publicados no período de 15 a 21 de fevereiro de 2021. As frases não destacadas em itálico consistem em informações que já foram fornecidas em informes anteriores.

2 Contextualização

A pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) vem gerando inúmeros desafios para os sistemas de saúde e importantes impactos sócio-econômicos em todo o mundo. Segundo informações da Organização Mundial de Saúde (OMS), até a data de escrita deste informe (26 de Fevereiro de 2021), o mundo registrou mais de 112,6 milhões de casos confirmados de Covid-19 e mais de 2,5 milhões de óbitos relacionados à doença, o que traduz a maior e mais desafiadora crise mundial de saúde pública mundial já enfrentada pela geração atual [1]. No Brasil já foram notificados mais de 10,4 milhões de

casos e 252,8 mil óbitos pela doença [2].

Como esperado para um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 vem sofrendo um acúmulo natural, espontâneo e contínuo de mutações, que são mudanças na sequência de nucleotídeos do seu genoma. As mutações no genoma do vírus de RNA podem ocorrer por meio de três mecanismos principais, sendo eles: (a) erros ocorridos durante o processo de replicação do genoma; (b) recombinação ou rearranjo com o material genético de outros vírus que co-infectam a mesma célula; e (c) induzidos por sistemas de modificação de RNA do hospedeiro, como parte de sua resposta imunológica. Cabe destacar que a maioria das mutações são irrelevantes, podendo algumas delas inclusive conferir uma pressão seletiva negativa para o vírus. Entretanto, existem algumas mutações que podem conferir vantagens seletivas, tais como maior transmissibilidade ou capacidade de evadir a resposta imunológica do hospedeiro.

Assim, 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 originaram de um vírus ancestral comum. Em outras palavras, a linhagem seria um grupo de variantes virais que se diferenciaram entre si mas que possuem o mesmo ancestral. As linhagens tratam-se de um sistema de classificação, onde as variantes virais são agrupadas em ramos de acordo com o seu 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 forem surgindo diferenciações genéticas aliadas às evidências epidemiológicas dentro de cada grande ramo, são designadas novas linhagens A.1, A.2, B.1, B.1.1, e assim sucessivamente (Figura 1).

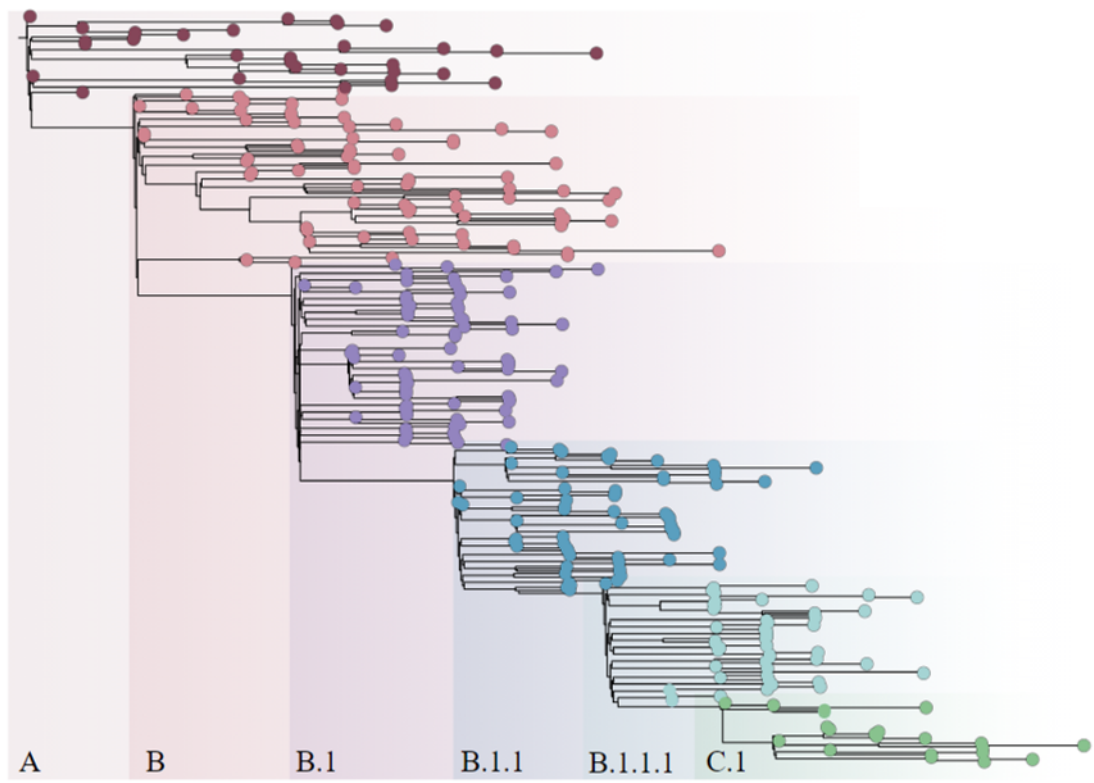


Figura 1: Sistema hierárquico de classificação de Rambaut representando a evolução das linhagens virais e suas ramificações (Fonte: [4]). .

Considerando que em uma pandemia milhões de pessoas são infectadas em diferentes locais do mundo, é natural supor que o processo evolutivo culminará com o surgimento de diversas variantes e linhagens virais. Por este motivo, a informação contida nos genomas virais serve como ferramenta essencial para a realização de uma vigilância epidemiológica genômica, que fornecerá dados cruciais para entender o caminho que um vírus percorreu até chegar em uma determinada localidade e os impactos de suas mutações em relação à transmissibilidade, contágio e escape de resposta imunológica do hospedeiro. Além disso, a caracterização genômica em larga escala, como vem sendo realizada para o SARS-CoV-2, e que não possui precedentes na história da humanidade, ajudará a identificar os perfis de dispersão e as potenciais consequências das variantes de preocupação ou atenção (VOCs, do

inglês *variants of concern*).

O presente informe traz 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*), também denominadas de variantes de interesse de saúde pública, do SARS-CoV-2, visando auxiliar a tomada de decisão baseada em evidência. Cabe destacar que, se uma variante possuir mutações com potencial de lhe conferir vantagens evolutivas, como maior patogenicidade, essas passam então a serem investigadas e são consideradas como VUIs. Quando a investigação científica gera evidência sobre a vantagem seletiva propiciada pelas mutações da VUI, essa passa então a ser designada como VOC.

3 Variantes circulantes

3.1 Cenário Mundial

Desde o surgimento do SARS-CoV-2, foram identificadas, por meio do sequenciamento do genoma viral, 1.026 variantes circulantes no mundo [4]. Dentre a multitude de variantes, algumas estão sob a vigilância de inúmeros países devido, principalmente, à possível associação com aumentos repentinos dos casos de Covid-19 e pelos seus efeitos sobre a eficácia das vacinas disponíveis.

Atualmente, três linhagens virais foram elencadas como sendo VOCs por, possivelmente, alterarem a taxa de transmissibilidade, manifestações clínicas e severidades, entre outros fatores ao comparar com as variantes que surgiram anteriormente.

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
Acre	11			
Alagoas	13			
Amapá	27			
Amazonas	340			
Bahia	102			
Ceará	92			
Distrito Federal	11			
Espírito Santo	7			
Goiás	44			
Maranhão	25			
Mato Grosso	9			
Mato Grosso do Sul	1			
Minas Gerais	104			
Pará	120			
Paraíba	167			
Paraná	115			
Pernambuco	150			
Piauí	2			
Rio de Janeiro	726			
Rio Grande do Norte	9			
Rio Grande do Sul	316			
Rondônia	23			
Roraima	12			
Santa Catarina	120			
São Paulo	1109			
Sergipe	74			
Tocantins	15			

3.2 Cenário Brasileiro

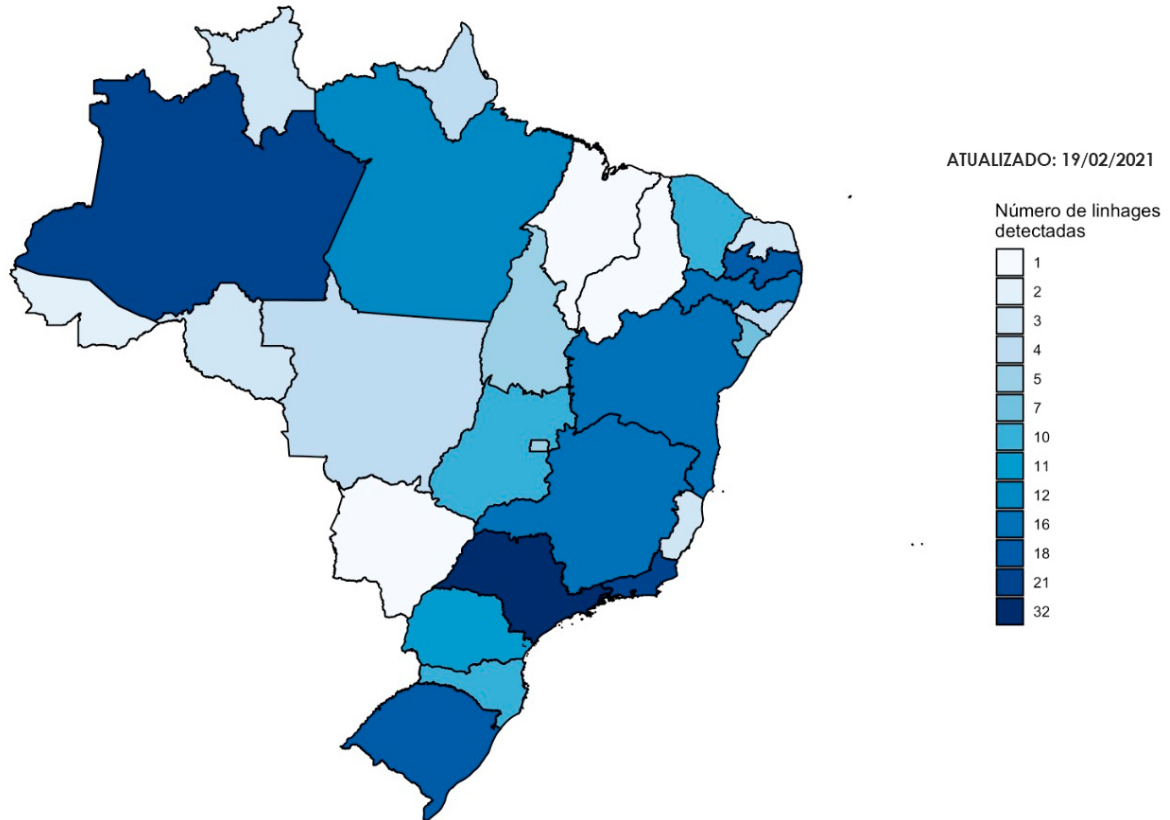


Figura 2: Quantidade de linhagens detectadas em cada Estado brasileiro (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

No Brasil, até 32 diferentes variantes do SARS-CoV-2 foram identificadas circulando no estado de São Paulo (Figura 2). A medida que mais genomas completos do SARS-CoV-2 estão sendo sequenciados, observa-se uma mudança na frequência das variantes no sentido da prevalência de determinadas variantes (Figura 3). Mesmo que, até o momento, o Brasil tenha realizado o sequenciamento de uma quantidade reduzida de genomas do SARS-CoV-2 (3.141 genomas completos sequenciados), observa-se que em fevereiro de 2021, 50% dos genomas sequenciados foram associados à variante P.2, 26% à variante P.1, 9% à variante B.1.1.28, 5% à variante B.1.1.33 e 10% às demais variantes circulantes (Figura

3). Ademais, existem alguns estados brasileiros em que a circulação de determinadas variantes não foram detectadas, como a ausência de P.1 na região sul e centro-oeste (Figura 4).

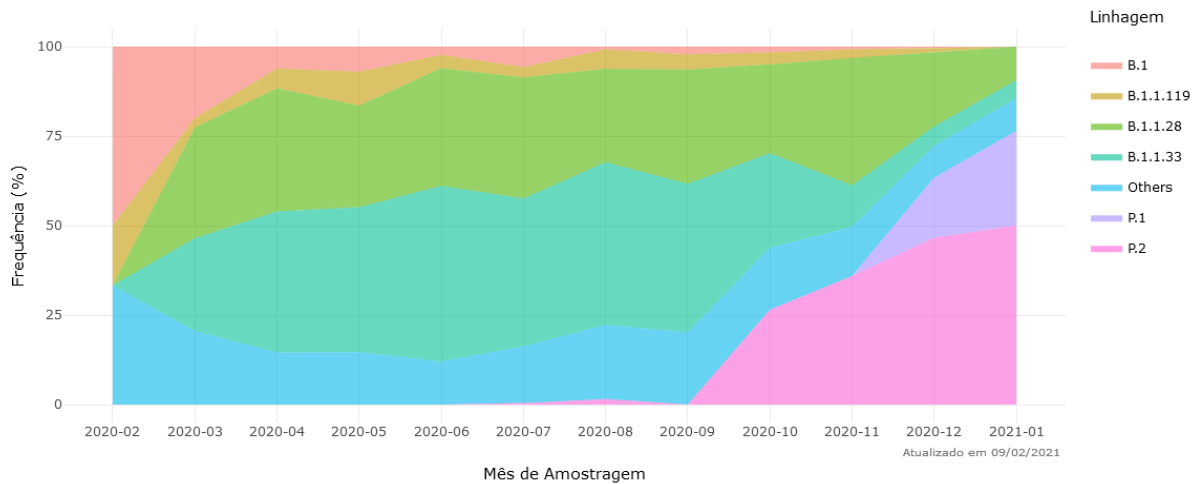


Figura 3: Evolução temporal da frequência das variantes identificadas no território brasileiro (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

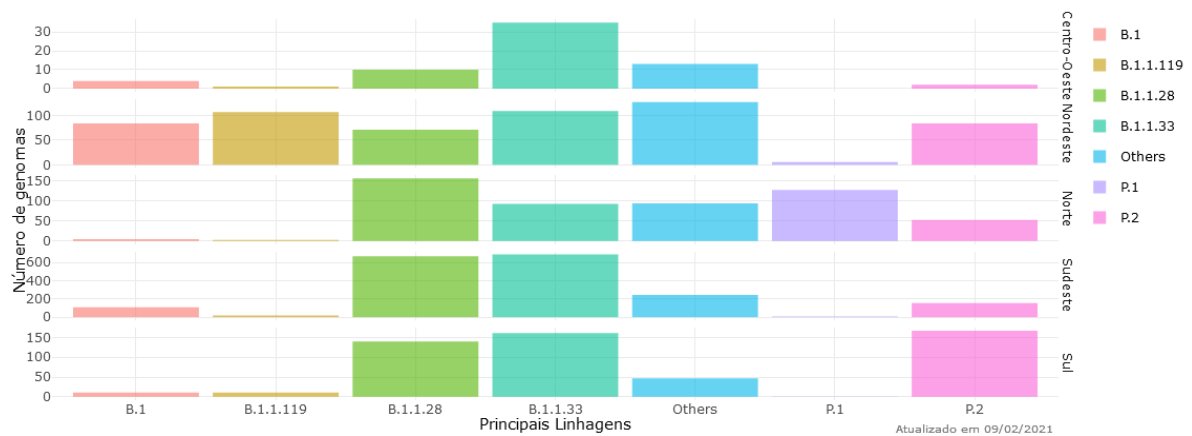


Figura 4: Distribuição do número de variantes encontradas nas 5 macro-regiões do Brasil (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

Para que o Brasil tenha capacidade de conhecer mais sobre o contexto epidemiológico referente ao surgimento e circulação de variantes território nacional, algumas estratégias estão sendo iniciadas

e colocadas em prática. A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), recentemente lançou o Projeto da Rede Nacional de Sequenciamento Genético para Vigilância em Saúde com o objetivo de realizar o sequenciamento de 1.200 amostras de SARS-CoV-2 com representatividade de todas as UF em parceria com a rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) e os laboratórios de referência do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo e do Instituto Evandro Chagas do Pará.

Cabe também destacar a ação realizada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (DECIT/SCTIE), MS, em mútua cooperação com a SVS, que está financiando um projeto de pesquisa sequenciar o genoma completo de 39.000 amostras de SARS-CoV-2 no período de 1 ano, que será coordenado pela Rede Genômica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). O projeto possui uma abordagem metodológica de censo epidemiológico de abrangência nacional e de vigilância sentinela, direcionando a escolha de amostras para questões de pesquisa de interesse para saúde pública. Ambas as estratégias, somadas a outras já existentes capitaneadas por diferentes grupos de especialistas ligados as universidades e centros de pesquisa, poderão auxiliar no processo de identificação oportuna de variantes em circulação no território nacional, possibilitando o planejamento imediato de ações de investigação e de controle considerando aspectos que podem ser relevantes no âmbito da vigilância e da resposta a pandemia.

4 Variantes de Preocupação

4.1 Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7

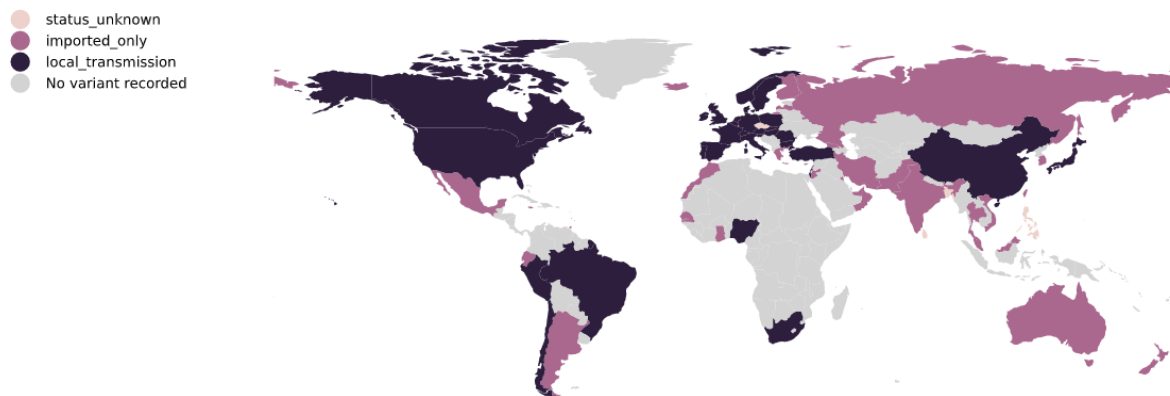


Figura 5: Prevalência mundial da variante B.1.1.7 (Fonte: [4]).

4.1.1 Identificação, distribuição e características

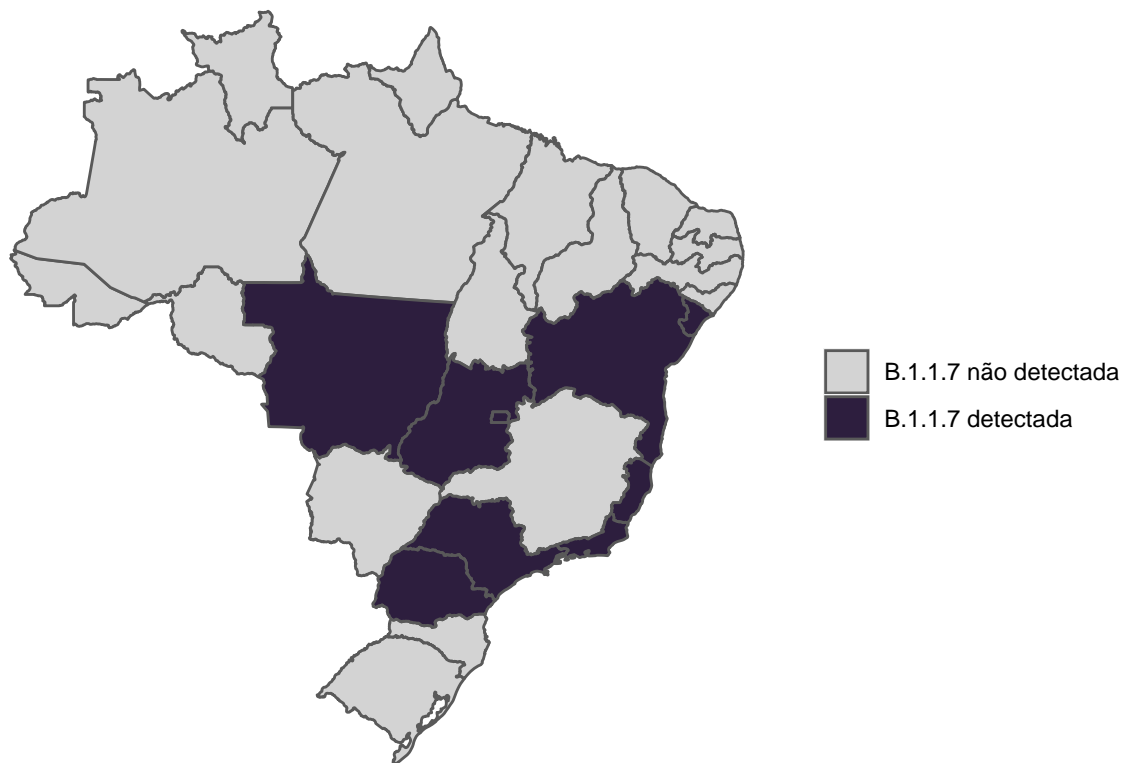


Figura 6: Distribuição da variante de preocupação B.1.1.7 nos Estados brasileiros e Distrito Federal (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [6], [7] e GISAID)

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 (em torno de 4 vezes maior do que no período anterior) do número de novos casos de COVID-19 [8]. Este aumento acentuado de novos casos da doença foi associado ao surgimento da variante SARS-CoV-2 VOC 202012/01, também conhecida como 20I/501Y.V1, B.1.1.7 ou variante Kent, nessas regiões entre os meses de setembro e novembro de 2020 [8]. Apesar das medidas de contingenciamento anunciadas pelo Governo Britânico a partir de dezembro de 2020, mais de 16.800 novos casos de Covid-19 foram associados à essa variante. Atualmente, essa variante já foi identificada em 75 países, dentre os quais 49 depositaram as sequências nucleotídicas de 51.233 genomas da variante no banco de dados público *Global Initiative on Sharing*

All Influenza Data (GISAID) [4]. No Brasil, até o presente momento, a variante B.1.1.7 já foi identificada nos estados de Sergipe, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal (Figura 6). Em dezembro de 2020, o Laboratório de Diagnósticos DASA relatou os dois primeiros casos da variante B.1.1.7 no país.

4.1.2 Transmissibilidade

Nova Iorque, cidade norte-americana que recebe a maioria dos passageiros internacionais advindos do UK, é considerada como um dos principais centros metropolitanos para introdução e dispersão da variante B.1.1.7 nos Estados Unidos da América (EUA). Foram verificadas evidências de aumento transmissão comunitária em vários estados norte-americanos após a identificação da B.1.1.7 [9]. Em recente estudo, identificou-se que a taxa de reprodução (R_0) do SARS-CoV-2, anteriormente relatado como sendo abaixo de 1, para o estado da Carolina do Norte e o condado de Guilford, pode vir a exceder este valor após a introdução dessa nova variante nos EUA [10]. No Paquistão, foram identificados dois casos importados da B.1.1.7 [11].

Um estudo relatou que pacientes infectados com a variante B.1.1.7 cujas amostras de swab para RT-PCR exibem um perfil de falha no alvo do gene S, que codifica a proteína *spike* (proteína S) que media a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, têm maior probabilidade de apresentarem cargas virais elevadas, o que pode explicar a maior infectividade e rapidez de disseminação promovidos por esta variante [12]. Um estudo *in silico* demonstrou que a variante do UK possui maior afinidade com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e, portanto, esta característica deve conferir à B.1.1.7 maior transmissibilidade e possivelmente maior patogenicidade [13].

A modelagem das informações contidas no banco de dados genômicos GISAID estimou que a mutação L18F, observada na variante B.1.1.7, lhe confere uma vantagem replicativa de, em média, 1,7

vezes (IC 95%: 1,56-1,96) [14].

O domínio do receptor de ligação (RBD) da proteína Spike (S) é a região viral que interage com as células do hospedeiro, por meio da ligação com a ECA2. Essa interação constitui a etapa que precede a entrada do vírus nas células humanas. O RBD da variante B.1.1.7 apresenta a mutação N501Y que confere de 5 a 10 vezes mais afinidade ao receptor ECA2 em comparação ao RBD do vírus original de Wuhan. Possivelmente, isso implica que a N501Y é uma mutação crítica que fortalece a transmissão de Covid-19 pelo fortalecimento da interação entre RBD e ECA2 [15]. Com base em outro estudo de dinâmica molecular, identificou-se que a interação entre o RBD com o receptor ACE2 da B.1.1.7 é mais forte, estável e seletiva do que as observadas para outras variantes do SARS-CoV-2 e para outros betacoronavírus. Assim, este estudo apresenta evidências sobre a existência de uma rota de evolução funcional molecular que ocorre na interface da interação entre o RBD e o receptor ACE2 no qual o vírus, antes de infectar humanos e configurar um problema zoonótico, deve apresentar um estado de “pré-adaptação” no qual ele é capaz de ligar-se a proteínas humanas de maneira não seletiva. Uma vez que atinjam células humanas, esses vírus provenientes de outros animais evoluem no sentido de adquirir adaptações importantes como maior estabilidade de interação dos RBD em relação a alvos proteicos humanos, como o receptor ACE2. 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, como o ACE2 [16].

Um estudo estimou que existe ao menos 50% de chance da variante B.1.1.7 ter sido inserida em 16 de 19 países em dezembro de 2020 por viajantes britânicos [17].

Uma pesquisa testou a hipótese se a infecção da variante B.1.1.7 está relacionada a um maior período de detecção viral na mucosa nasofaríngea. Os dados resultantes do estudo apontam que a variante B.1.1.7 pode ter transmissibilidade mais prolongada comparado à infecção ocasionada por outras variantes do SARS-CoV-2 [18].

Por meio de métodos de modelagem molecular, identificou-se que um pequeno grupo de 4 mutações podem promover ao SARS-CoV-2 aumento significativo na sua ligação e disseminação. O modelo foi aplicado nas variantes B.1.1.7 (UK) e B.1.351 (África do Sul) para propor previsões acerca de como suas mutações podem influenciar o aumento da sua transmissibilidade. Os resultados neste modelo sugerem uma baixa probabilidade de ocorrência futura de outras mutações que sejam capazes de aumentar a transmissibilidade, já que, para tanto, seria necessária a ocorrência coordenada de mutações hidrofílicas em uma faixa de apenas 35 resíduos [19].

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. A variante B.1.1.7 já disseminou-se em nível global, sendo predominante em 40 dos 46 países nos quais já foi identificada, conforme informações disponibilizadas no GISAID, possuindo um grande potencial para se tornar a principal variante em circulação no mundo [20].

4.1.3 Severidade e manifestações clínicas

O perfil de sintomas da variante B.1.1.7 é diferente das outras variantes identificadas até o presente momento. Pacientes infectados pela B.1.1.7 são menos prováveis de reportar perda ou ausência de senso gustativo ou olfativo e mais prováveis de reportarem tosse quando comparado aos sintomas clínicos manifestados por pacientes infectados por variantes anteriores a essa [21]. Estima-se um risco de morte 71% (48-97%) maior associado a essa variante. Assim, a B.1.1.7 não é apenas mais transmissível do que as variantes pré-existentes do SARS-CoV-2, mas também pode promover manifestações clínicas mais severas da Covid-19, aumentando as chances de óbito [22]. *Existe uma alta probabilidade de que o risco de mortalidade seja aumentado pela infecção com a B.1.1.7 ($p < 0,001$). A taxa de risco de mortalidade associada a esta variante em comparação a variantes circulantes anteriormente é de 1,7 (IC de 95% 1,3 -*

2,2) [23].

Um estudo observacional conduzido no UK não encontrou nenhuma evidência de manifestação clínica mais severa em crianças e jovens quando comparou dados da primeira e da segunda onda, sendo que na segunda onda a variante circulante predominante era a B.1.1.7. Assim, os dados deste estudo sugerem que a infecção pela B.1.1.7 não resulta em um curso clínico apreciavelmente diferente do SARS-CoV-2 original em crianças e jovens [24].

4.1.4 Imunidade, reinfeção e vacinação

Por meio de ensaios biofísicos, identificou-se que a proteína S com a mutação N501Y aumenta a afinidade de ligação ao receptor da ECA2, possivelmente responsável por sua infectividade aumentada. No entanto, esta mutação não resulta em grandes mudanças estruturais, permitindo que importantes epítomos de neutralização sejam mantidos [25].

Também já foi avaliado o efeito de mutações individuais na proteína S na capacidade de ligação ao receptor de ECA2. O pseudo-vírus construído em laboratório contendo a mutação D614G, linhagem da qual provém a variante B.1.1.7, apresentou incremento de, aproximadamente, 3,5x na atividade de entrada celular em comparação com a proteína S do vírus original (wild type). Salienta-se que ensaios experimentais adicionais usando o vírus SARS-CoV-2 devem ser conduzidos para generalizar os resultados, visto que este estudo focou em experimentos com lentivírus expressando inúmeras variações da proteína S encontradas nas variantes do SARS-CoV-2 [26–28].

Um estudo apresentou uma formulação construída a partir de 24 aminoácidos da região RBD da proteína S que incitou a síntese de anticorpos neutralizantes em macacos contra o SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, B.1.1.7 e outros betacoronavírus. Além disso, demonstrou característica similar para as vacinas baseadas em mRNA da Moderna e da Pfizer/BioNTech COVID-19 ($P < 0.01$, teste exato de wilcoxon, $n=5$)

[29].

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 pseudo-vírus preparados a fim de recapitular as principais VOCs, um estudo estabeleceu que a neutralização contra a variante B.1.1.7 permanece quase similar (decréscimo de 2,3x) à observada contra a do SARS-CoV-2 original. Apesar da B.1.1.7 possuir a mutação N501Y na proteína S, esta variante parece ainda apresentar potencial neutralizante considerando-se os vieses do estudo (que incluem o curto período de acompanhamento pós-vacinação, experimentos envolvendo unicamente o pseudo-vírus que não consideram o impacto no escape imunológico e por não considerar o impacto de mutações da B.1.1.7 localizadas fora da região codificadora da proteína S) [30].

4.2 Variante 501Y.V2, linhagem B.1.351

4.2.1 Identificação, distribuição e características

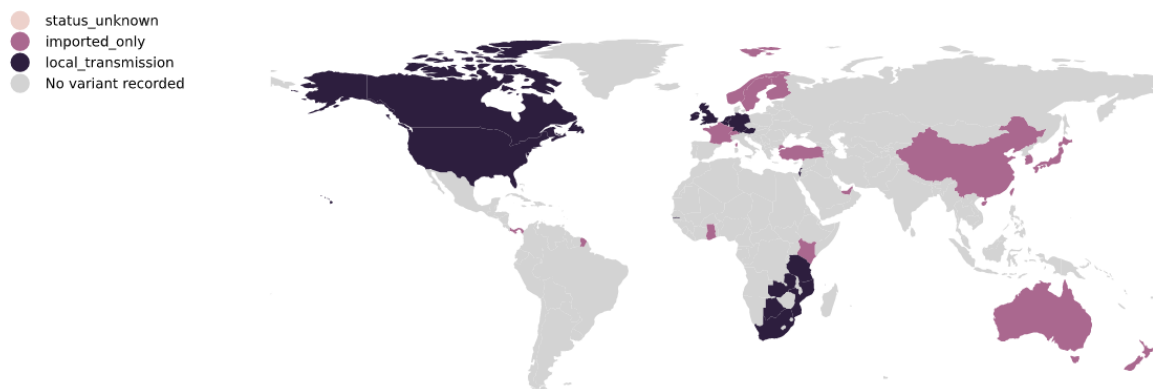


Figura 7: Prevalência mundial da variante B.1.351 (Fonte: [4]).



Figura 8: Distribuição da variante de preocupação B.1.351 nos Estados brasileiros e Distrito Federal (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5] e GISAIID).

O governo Sul Africano reportou, em dezembro de 2020, a rápida disseminação de uma nova variante do SARS-CoV-2 designada de 20H/501Y.V2, da linhagem B.1.351, que havia sido detectada dois meses antes. Ainda que a porcentagem de genomas sequenciados em relação ao número de casos relatados seja baixa, em 13 de janeiro de 2021, 349 novos casos de Covid-19 foram associados à variante B.1.351 na África do Sul [8].

Até o momento, em relação a variante B.1.351, não foram encontrados estudos que avaliem e relatem os aspectos referentes a transmissibilidade, severidade e manifestações clínicas. Até o presente momento também não foram identificadas amostras da variante B.1.351 circulantes no território nacional.

4.2.2 Imunidade, reinfecção e vacinação

As respostas das células T CD8+ de indivíduos convalescentes com Covid-19 (n = 30) mantêm potencialmente o reconhecimento das principais variantes do SARS-CoV-2. Este estudo demonstrou que das 45 mutações avaliadas, apenas uma na proteína S da variante B.1.351 se sobrepôs a um epítipo CD8+ de baixa prevalência, sugerindo que virtualmente todas as respostas de células T CD8+ anti-SARS-CoV-2 devem reconhecer as variantes recém descritas, incluindo a da África do Sul [31].

Outro estudo aponta que a variante B.1.351 é mais resistente à neutralização por plasma convalescente (9,4 vezes) e soro de vacinados (10,3-12,4 vezes) com a vacina mRNA-1273 (Moderna) e a BNT162b2 (Pfizer). A B.1.351 e outras variantes emergentes com mutações similares na proteína S podem representar um desafio para a eficácia de algumas vacinas atualmente disponíveis no mercado, como a BNT162b2, que utilizam a proteína S para produzir uma resposta imunológica [32].

4.3 Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1

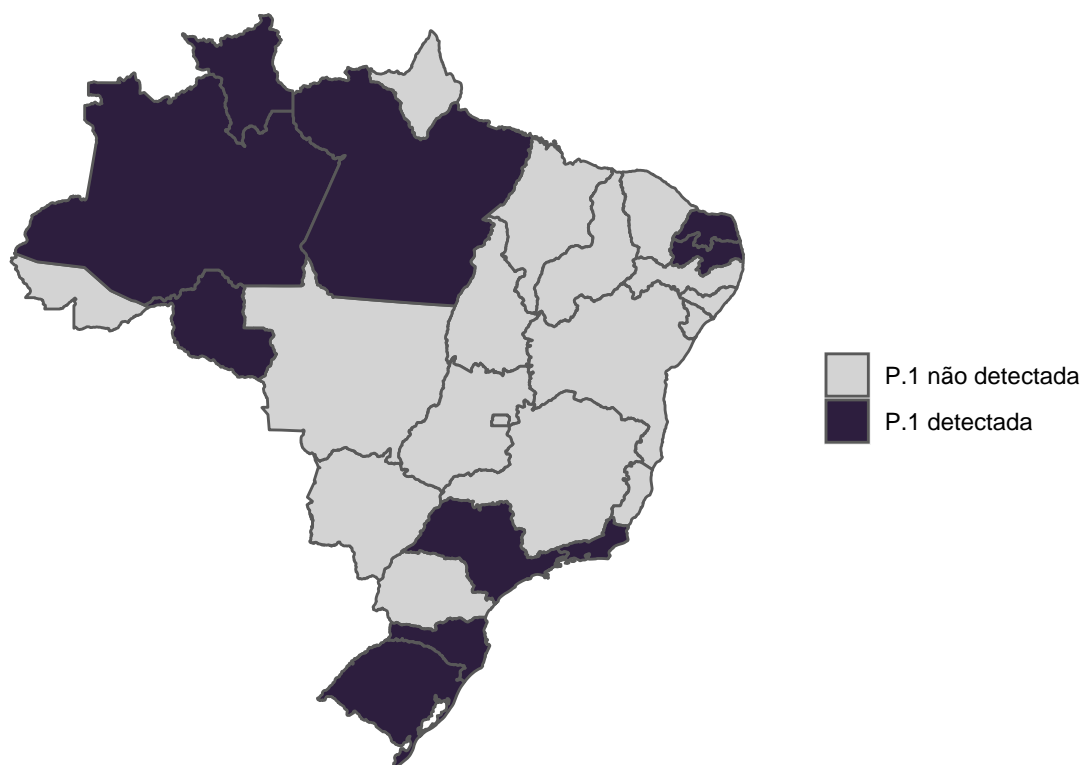


Figura 9: Distribuição da variante de preocupação P.1 nos Estados brasileiros e Distrito Federal (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [33] e GISAID).

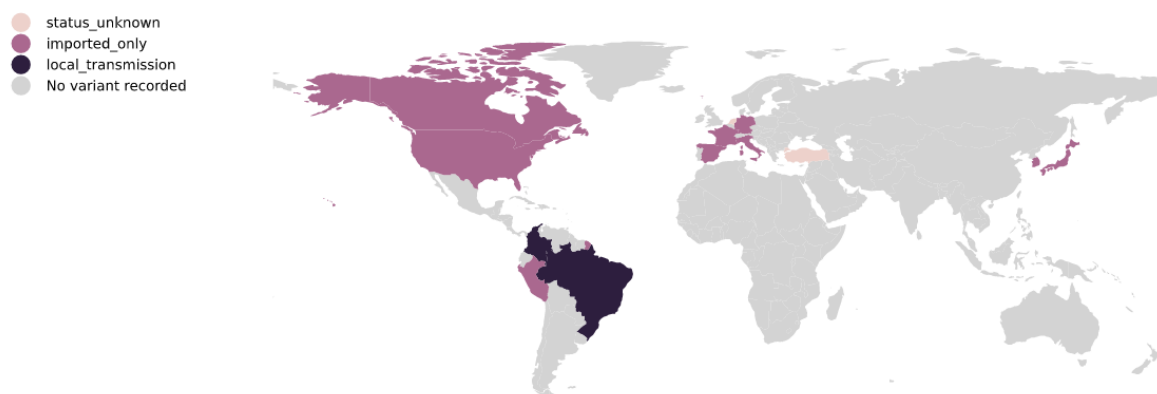


Figura 10: Prevalência mundial da variante B.1.1.28.1 (Fonte: [4]).

Em janeiro de 2021, autoridades sanitárias do Japão notificaram o Brasil que encontraram mutações do SARS-CoV-2 em 4 japoneses que haviam estado na cidade de Manaus [34]. Para identificação destas novas mutações do SARS-CoV-2, resalta-se que foi fundamental o desenvolvimento de estratégias de vigilância genômica que foram mobilizadas desde março de 2020, envolvendo instituições científicas brasileiras, como o Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD) da FIOCRUZ do Amazônia com o apoio do LACEN-AM e as fundações de saúde local [35]. Essa rede foi fundamental para identificar, no início de janeiro de 2021, uma nova variante denominada P.1, uma ramificação da linhagem B.1.1.28, que já estava em circulação no estado do Amazonas. Essa rede foi fundamental para identificar, no início de janeiro de 2021, uma nova variante denominada P.1, uma ramificação da linhagem B.1.1.28, que já estava em circulação no estado do Amazonas.

Até o momento, não foram identificados estudos e pesquisas que relatem aspectos referentes a severidade, manifestações clínicas, transmissibilidade e implicações para o diagnóstico da variante P.1. Vários estudos estão em andamento no país e no exterior para analisar os impactos desta variante na evolução da pandemia no Brasil. As estratégias de vigilância genômica em andamento apoiadas e executadas pela SCTIE/MS e pela SVS/MS também irão colaborar para geração de novas evidências científicas sobre esta variante.

Até o presente momento, *a variante P.1 já foi identificada como circulante nos estados de Rondônia, Amazonas, Roraima, Pará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.*

4.3.1 Transmissibilidade

Resultados de simulações mostram que a mutação E484K presente na variante P.1 reduz significativamente as afinidades de ligação de anticorpos neutralizante ao RBD que se deve, principalmente, às

interações eletrostáticas desfavoráveis causadas por esta mutação. Ademais o estudo observou que a mutação E484K pode melhorar a afinidade de ligação do RBD ao receptor ECA2, possuindo, assim, implicações de aumento da transmissibilidade e de enfraquecimento nas afinidades de ligação entre RBD e os anticorpos neutralizantes (indicando menor potencial neutralizante) [36].

4.3.2 Imunidade, infecção e vacinação

As variantes P.1 (Manaus) e B.1.351 (África do Sul) demonstraram menor neutralização por soro/plasma de indivíduos convalescentes ou vacinados com a Pfizer BNT162b2 [37,38].

Por meio de análises estruturais e funcionais, um estudo demonstrou que as mutações E484K e K417, presentes nas variantes P.1 e B.1.351, afetam as principais classes de anticorpos neutralizantes para SARS-Cov-2 o que pode gerar consequências para o desenvolvimento de vacinas para COVID-19 [39].

Com base na avaliação do potencial neutralizante do soro de 48 indivíduos vacinados por 1 ou 2 doses da BNT162b2 (Pfizer) ou mRNA-2173 (Moderna) contra pseudo-vírus preparados a fim de recapitular as principais VOCs, um estudo estabeleceu que a capacidade neutralizante contra a variante P.1 é reduzida em torno de 15,1x ($P < 0,0001$). Essa informação deve ser interpretada considerando os vieses do estudo que incluem o curto período de acompanhamento pós-vacinação, experimentos envolvendo unicamente o pseudo-vírus que não consideram o impacto no escape imunológico e por não considerar o impacto de mutações da P.1 localizadas fora da região codificadora da proteína S [30].

4.4 Outras variantes de atenção para a saúde pública

Com o intuito de qualificar as ações de resposta da pandemia, pesquisadores têm desenvolvido muitos estudos e pesquisas envolvendo o sequenciamento genético do SARS-CoV-2. Foram identificadas inúmeras mutações, variantes e linhagens sendo que algumas deverão ser classificadas como de

atenção para saúde pública ou VUIs por apresentarem características com potenciais repercussões no curso epidemiológico da Covid-19. Destas, já existem alguns relatos de interesse para monitoramento pelas autoridades de saúde e sanitárias mundiais.

4.4.1 Novas VUIs

Uma nova variante, denominada de CAL.20C ou 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 [40].

Outro estudo reporta o surgimento e disseminação de uma nova variante pertencente à linhagem A (denominada de A.23.1) em Uganda com múltiplas mutações compartilhadas com VOCs da linhagem B (B.1.1.7 e B.1.351) [41].

Um estudo relatou uma variante com a mutação N679S na proteína S em um paciente neonatal que apresentava alta carga viral do SARS-CoV-2. Análises iniciais indicam que essa 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 [42].

Até o presente momento, não foram identificados estudos na literatura sobre o impacto destas variantes com a resposta imune ou na eficiência das vacinas disponíveis.

Programas independentes de vigilância genômica situados nos estados do Novo México e Lusiânia nos EUA detectaram o crescimento precoce, entre os meses de outubro de 2020 e janeiro de 2021, 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 de forma a exibir a mutação Q677P, sugerindo forte evidência de adaptação via evolução convergente. O estudo reiterou que futuros

estudos devem avaliar a relevância biológica ou clínica da mutação S:Q677 [43].

Uma alta diversidade de SARS-CoV-2 isolados foram encontrados circulando na Venezuela, com a mutação D614G [44].

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. Alpert T, Lasek-Nesselquist E, Brito AF, Valesano AL, Rothman J, MacKay MJ, et al. Early introductions and community transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States [Internet]. Public; Global Health; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.10.21251540>

10. DeWitt M. Rapid Impact Analysis of B 1.1.7 Variant on the Spread of SARS-CoV-2 in North Carolina [Internet]. Epidemiology; 2021 fev. Recuperado de: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.07.21251291>

11. Umair M, Ikram A, Salman M, Alam MM, Badar N, Rehman Z, et al. Importation of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 in Pakistan. Journal of Medical Virology [Internet]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021];jmv.26869. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26869>

12. Kidd M, Richter A, Best A, Cumley N, Mirza J, Percival B, et al. S-variant SARS-CoV-2 lineage B1.1.7 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>

13. Villoutreix BO, Calvez V, Marcelin A-G, Khatib A-M. In Silico Investigation of the New UK (B.1.1.7) and South African (501Y.V2) SARS-CoV-2 Variants with a Focus at the ACE2–Spike RBD Interface. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021];22:1695. Recuperado de: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1695>

14. 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>

15. 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>

16. 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>

17. Du Z, Wang L, Yang B, Ali ST, Tsang TK, Shan S, et al. International risk of the new variant COVID-19 importations originating in the United Kingdom. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101>

18. 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>

19. Phillips JC, Moret M, Zebende GF, Chow CC. Phase transitions may explain why SARS-CoV-2 spreads so fast and why new variants are spreading faster. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101>

20. Grabowski F, Preibisch G, Giziński S, Kočańczyk 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>

21. 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>

22. 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>

23. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Increased

hazard of mortality in cases compatible with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1 - a matched cohort study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101>

24. 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]. 2021 [citado 17 de fevereiro de 2021];S2352464221000304. Recuperado de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464221000304>

25. Zhu X, Mannar D, Srivastava SS, Berezuk AM, Demers J-P, Saville JW, et al. Cryo-EM Structures of the N501Y SARS-CoV-2 Spike Protein in Complex with ACE2 and Two Potent Neutralizing Antibodies [Internet]. *Biophysics*; 2021 jan. Recuperado de: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.11.426269>

26. 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>

27. 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>

28. 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>

29. Saunders KO, Lee E, Parks R, Martinez DR, Li D, Chen H, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces neutralizing antibodies against pandemic and pre-emergent SARS-related coronaviruses in monkeys.

Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101>

30. 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>

31. 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>

32. 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>

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

34. 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

35. 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/>

36. Wang WB, Liang Y, Jin YQ, Zhang J, Su JG, Li QM. E484K mutation in SARS-CoV-2 RBD enhances binding affinity with hACE2 but reduces interactions with neutralizing antibodies and nanobodies: Binding free energy calculation studies. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101>

37. 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>

38. 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>

39. 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>

40. 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>

41. 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>

42. 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>

43. 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>

44. Loureiro CL, Jaspe RC, DAngelo 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>