

**Informe Semanal nº5 de
Evidências sobre
Variantes de Atenção de
SARS-CoV-2**

DECIT/SCTIE/MS

17 de março 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 n° 05 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.

46 p.: il.

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

Sumário

1	Apresentação	3
2	Contextualização	3
3	Variantes circulantes	8
3.1	Cenário Mundial	8
3.2	Cenário Brasileiro	10
4	Variantes de Preocupação	12
4.1	Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7	12
4.1.1	Identificação, distribuição e características	13
4.1.2	Transmissibilidade	14
4.1.3	Severidade e manifestações clínicas	17
4.1.4	Imunidade, reinfecção e vacinação	17
4.2	Variante 501Y.V2, linhagem B.1.351	18
4.2.1	Identificação, distribuição e características	18
4.2.2	Transmissibilidade	20
4.2.3	Imunidade, reinfecção e vacinação	20
4.3	Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1	22
4.3.1	Transmissibilidade	24
4.3.2	Imunidade, infecção e vacinação	24
4.4	Outras variantes de atenção para a saúde pública	26
4.4.1	Variante P.2, linhagem B.1.1.28.2	26

4.4.2	Novas VUIs	28
	Referências	32

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), que possui o objetivo de acompanhar e relatar as mais recentes evidências de publicações científicas e da literatura cinzenta sobre as principais variantes de SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e no mundo, bem como as suas implicações 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 não avalia a qualidade metodológica das evidências encontradas, mas as organiza de modo a informar os gestores e profissionais da saúde sobre as mais recentes descobertas em relação às variantes do SARS-CoV-2 e o seu impacto na saúde. Cabe ressaltar que o presente documento tem caráter unicamente informativo e não representa uma recomendação oficial do MS 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 8 a 14 de março 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 elaboração deste informe (17 de março de 2021), o mundo registrou mais de 120,1 milhões de casos confirmados de Covid-19 e mais de 2,66 milhões de

óbitos relacionados à doença, o que traduz a maior e mais desafiadora crise mundial de saúde pública já enfrentada pela geração atual [1]. No Brasil já foram notificados mais de 11,6 milhões de casos e 282,2 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 positivas, tais como maior transmissibilidade e escape da resposta imunológica do hospedeiro.

Assim, as variantes virais surgem quando determinadas mutações se fixam e começam a serem 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. Assim, as linhagens caracterizam-se como 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).

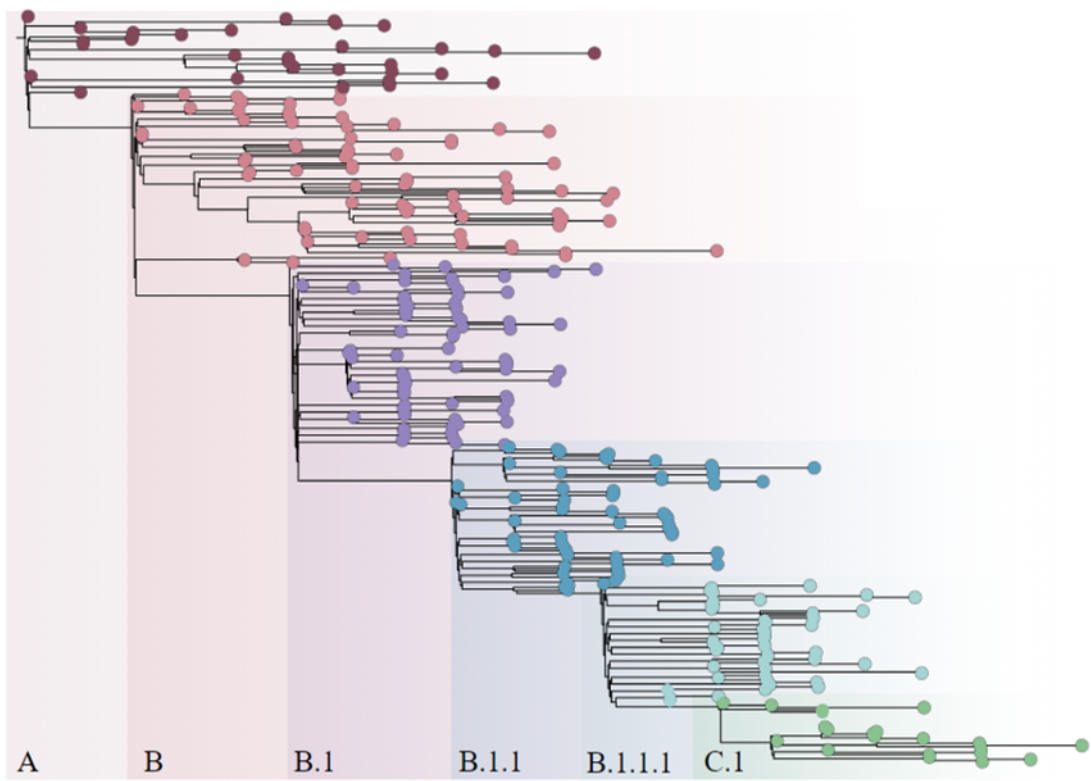


Figura 1: Sistema hierárquico de classificação de Rambaut representando a evolução das linhagens virais e suas ramificações (Fonte: [4]). .

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 a sua 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*) do SARS-CoV-2, também denominadas de variantes de interesse de saúde pública, 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.

Atualmente existem 3 linhagens classificadas como VOCs pelo PANGO Lineages [4] em circulação no mundo, cujas informações sobre as suas distribuições geográficas, características e potenciais impactos para à saúde estão sumarizadas na Figura 2.

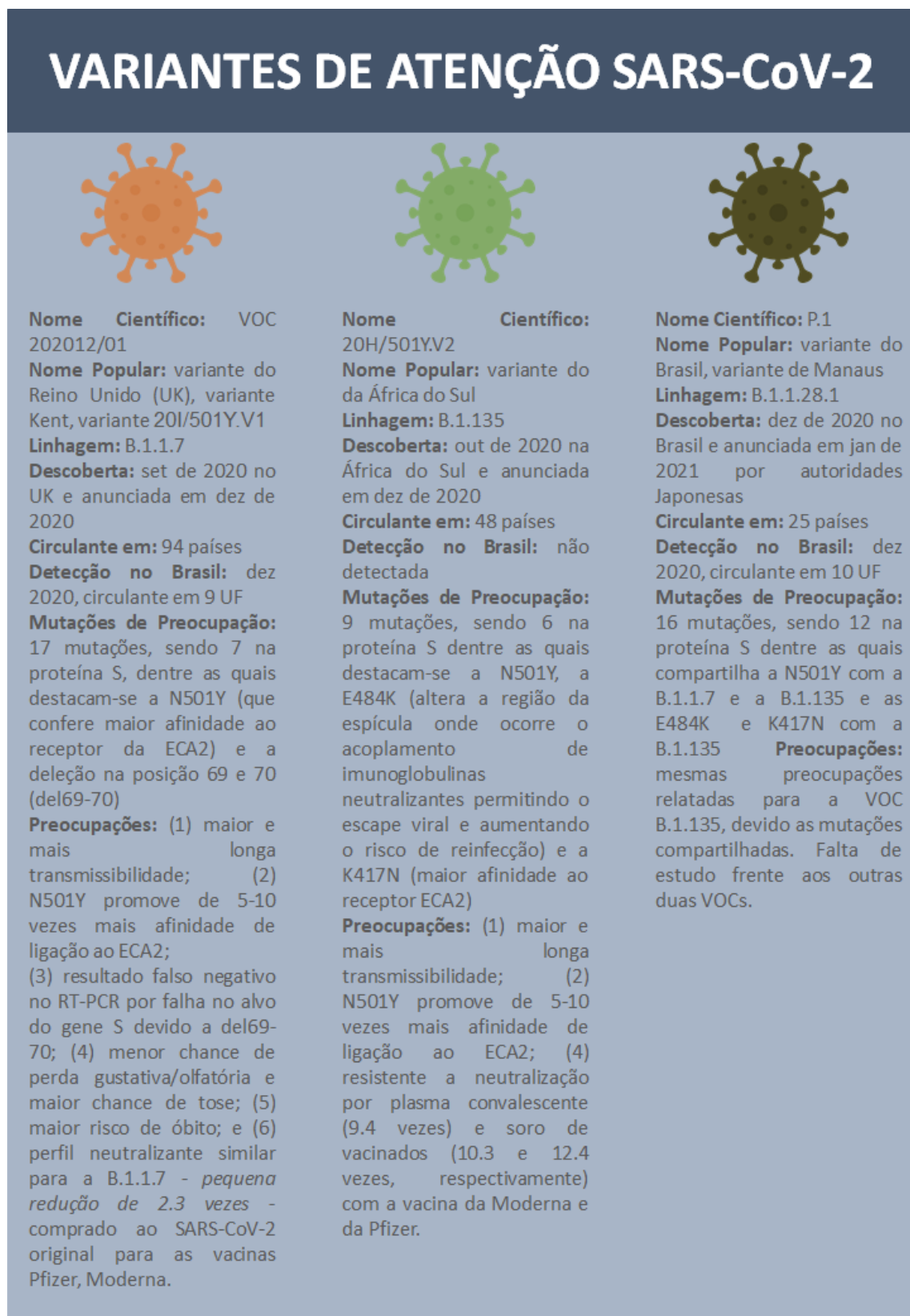


Figura 2: Infográfico resumando as informações sobre as VOCs do SARS-CoV-2.

3 Variantes circulantes

3.1 Cenário Mundial

Desde o surgimento do SARS-CoV-2, foram identificadas, por meio do sequenciamento do genoma viral, 1.029 variantes circulantes no mundo [4]. Dentre a multitude de variantes, algumas estão sob a vigilância de inúmeros países devido, principalmente, a possível associação com os aumentos repentinos de novos casos de Covid-19, aumento da severidade da doença e por seus efeitos prejudiciais sobre a eficácia das vacinas disponíveis no mercado e em desenvolvimento.

Atualmente, três linhagens virais foram elencadas como sendo VOCs por, possivelmente, suas mutações propiciarem 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
Acre	11			
Alagoas	63			
Amapá	27			
Amazonas	513			
Bahia	219			
Ceará	92			
Distrito Federal	11			
Espírito Santo	34			
Goiás	65			
Maranhão	37			
Mato Grosso	10			
Mato Grosso do Sul	50			
Minas Gerais	139			
Pará	121			
Paraíba	171			
Paraná	195			
Pernambuco	221			
Piauí	2			
Rio de Janeiro	842			
Rio Grande do Norte	11			
Rio Grande do Sul	345			
Rondônia	8			
Roraima	12			
Santa Catarina	132			
São Paulo	1250			
Sergipe	82			
Tocantins	16			

3.2 Cenário Brasileiro

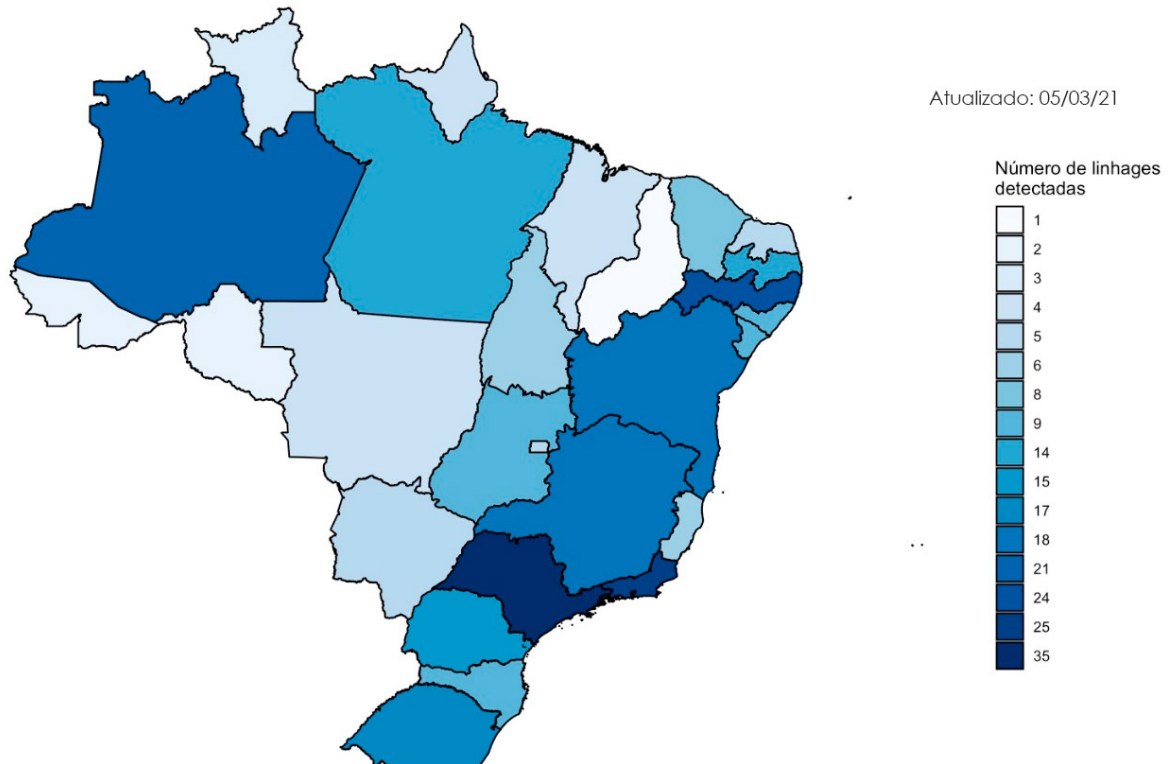


Figura 3: Quantidade de linhagens do SARS-CoV-2 detectadas nas Unidades da Federação (UF) brasileira (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

No Brasil, até 35 diferentes linhagens do SARS-CoV-2 foram identificadas circulando no estado de São Paulo (Figura 3). A medida que mais genomas vem sendo sequenciados, observa-se uma mudança temporal na prevalência de circulação das principais linhagens de SARS-CoV-2 em circulação no país (Figura 4). Mesmo que até o presente momento o Brasil tenha realizado o sequenciamento de uma quantidade reduzida de genomas do SARS-CoV-2 (3926 genomas completos sequenciados), observa-se que a linhagem circulante predominante atualmente no país é a P.2 (41% dos genomas sequenciados), seguido pela P.1 (44,3% dos genomas sequenciados), B.1.1.28 (6% dos genomas sequenciados), B.1.1.33 (0,7% dos genomas sequenciados) e outras linhagens (8% dos genomas sequenciados) (Figura 4 e 5).

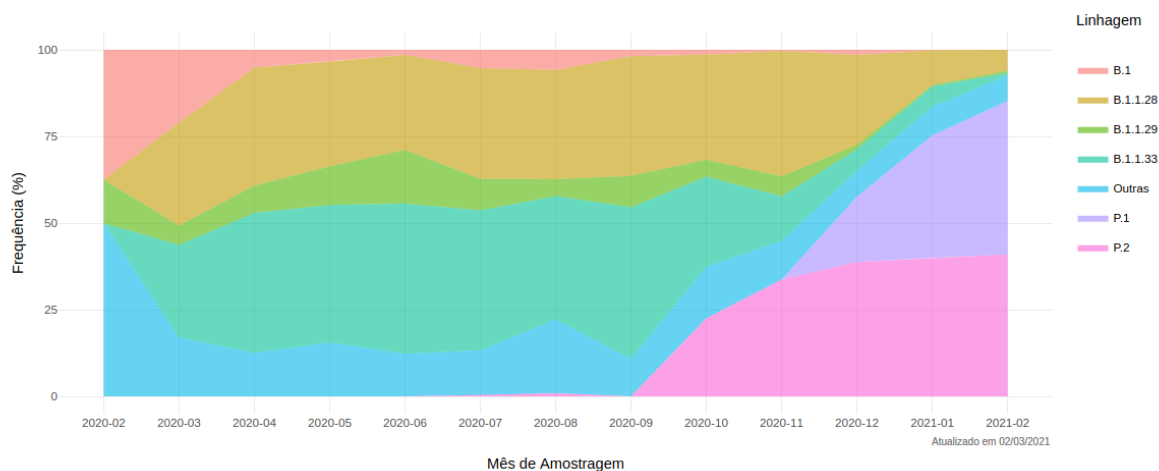


Figura 4: Evolução temporal da frequência de circulação das linhagens de SARS-CoV-2 em território brasileiro (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

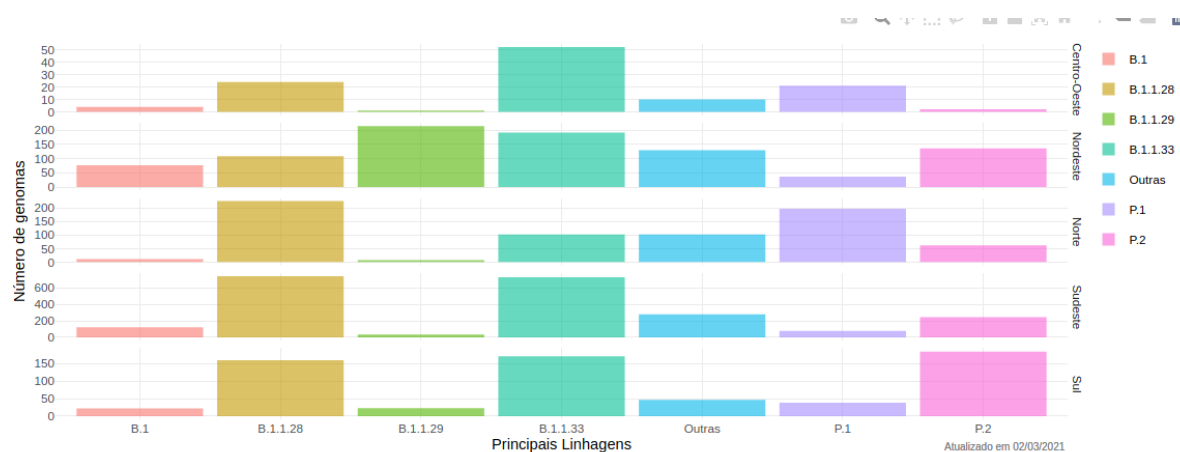


Figura 5: Distribuição do número de linhagens encontradas nas 5 macro-regiões do Brasil (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]).

4 Variantes de Preocupação

4.1 Variante VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7

- status_unknown
- imported_only
- local_transmission
- No variant recorded

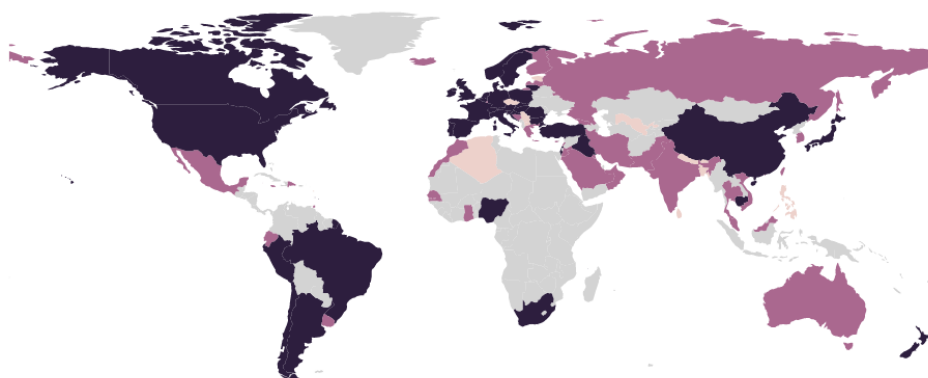


Figura 6: Prevalência mundial da linhagem B.1.1.7 (Fonte: [4]).

4.1.1 Identificação, distribuição e características

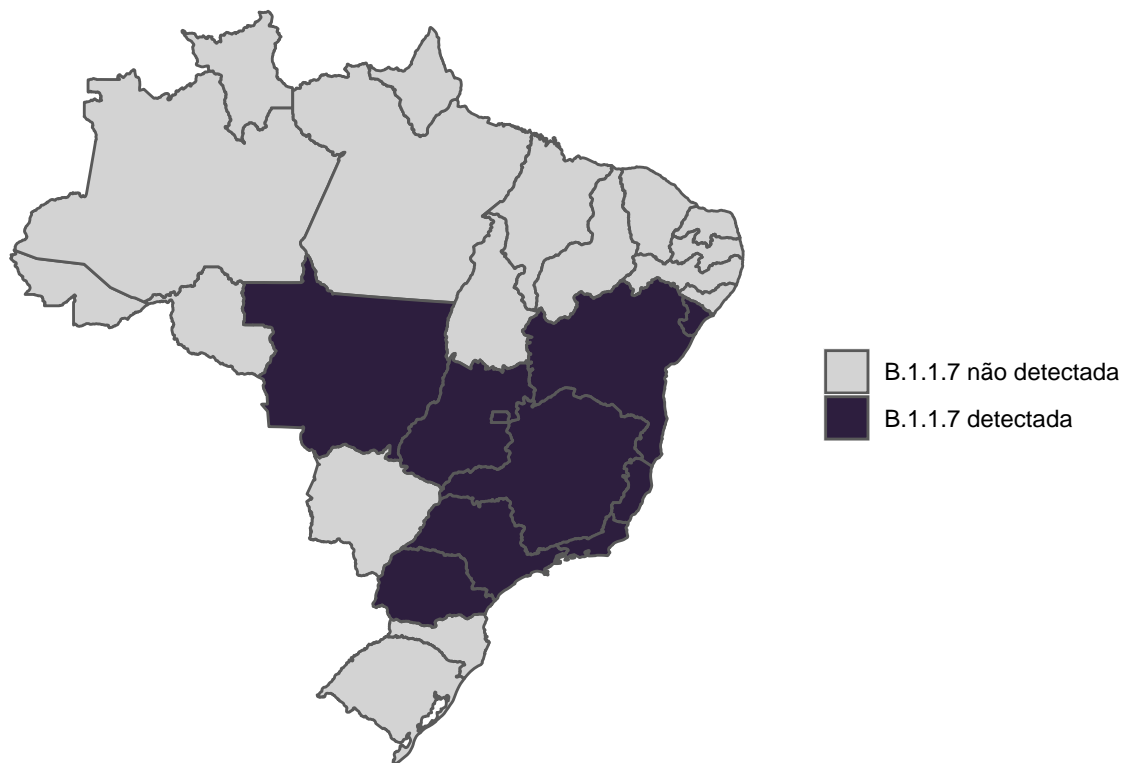


Figura 7: Distribuição da linhagem B.1.1.7 nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [6], [7] e GISAID)

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 VOC 202012/01 - também conhecida como 20I/501Y.V1, linhagem B.1.1.7, variante Kent ou variante do UK- nessas regiões entre os meses de setembro e novembro de 2020 [8]. Apesar de terem sido implementadas medidas de contingenciamento, anunciadas pelo Governo Britânico em dezembro de 2020, mais de 16.800 novos casos de Covid-19 foram associados a essa VOC. Atualmente, a B.1.1.7 já foi identificada em 93 países [4].

Os dois primeiros casos de infecção no Brasil com a B.1.1.7 foram identificados em dezembro de

2020 pelo Laboratório de Diagnósticos DASA. *Atualmente, a B.1.1.7 já foi identificada em 10 UF brasileiras, que incluem Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal (Figura 7).*

4.1.2 Transmissibilidade

Em estudos recentes, identificou-se que a taxa de reprodução (R_0) do SARS-CoV-2, anteriormente relatado como sendo abaixo de 1 para o estado norte-americano da Carolina do Norte e para o condado de Guilford, pode vir a exceder este valor após a introdução da B.1.1.7 nos EUA [9,10]. Projeções a partir de modelagem computacional indicam que esta VOC pode se tornar a linhagem predominante em circulação nos EUA a partir de março de 2021 [11]. Outros estudos que utilizaram uma variedade de abordagens de modelagens estatísticas, estimaram que a B.1.1.7 tem uma R_0 cerca de 43% a 90% maior [12] do que as variantes preexistentes, corroborado pelo aumento de 52% a 69% na sua transmissibilidade [13]. Um modelo de transmissão dinâmica mostra que a B.1.1.7 poderá levar a grandes ondas de ressurgimento da Covid-19 em todo o mundo [12].

Um estudo relatou que pacientes infectados com a 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), têm maior probabilidade de apresentarem cargas virais elevadas, o que pode explicar a maior transmissibilidade e rapidez de disseminação promovidos por esta VOC [14]. Um estudo *in silico* demonstrou que a B.1.1.7 possui maior afinidade com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e, portanto, esta característica lhe pode conferir maior transmissibilidade e possivelmente maior patogenicidade [15]. 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 da ECA2, permitindo a entrada do vírus nas células humanas. O RBD da B.1.1.7 apresenta a mutação N501Y (que consiste na substituição do aminoácido

asparagina (N) por tirosina (Y) na posição 501) que confere a esta VOC cerca de 5 a 10 vezes mais afinidade ao receptor ECA2 em comparação ao RBD do vírus original de Wuhan. Outro estudo estimou que a afinidade do RBD da B.1.1.7 ao receptor da ECA2 é cerca de 1,8 vezes maior do que a afinidade observada para o RBD do vírus original [16]. O aumento da afinidade do RBD viral ao receptor da ECA2 foi relacionado a N501Y, indicando que esta é uma mutação crítica e que, possivelmente, promoveria o aumento da transmissibilidade do SARS-CoV-2 [17]. Também já foi avaliado o efeito de mutações individuais da proteína S na capacidade de ligação ao receptor de ECA2. Para tanto, foram construídos pseudovírus em laboratório contendo a mutação D614G (que consiste na substituição do aminoácido aspartato (D) por glicina (F) na posição 614), que é característica da linhagem B.1.1.7. Os resultados demonstraram que a mutação D614G foi 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 wild type e suas VOCs para corroborar os achados destes estudos, visto que foram empregados pseudovírus construídos a partir de um lentivírus expressando inúmeras variações da proteína S encontradas nas VOCs do SARS-CoV-2 [18–20]. Adicionalmente, um estudo de dinâmica molecular identificou que a interação entre o RBD com o receptor da 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 apresentou evidências sobre a existência de uma rota de evolução funcional molecular que ocorre na interface da interação entre o RBD e o receptor da ACE2 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 da 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 [21]. *Um estudo forneceu uma compreensão sobre o impacto de mutações que evoluíram naturalmente durante o curso da pandemia na estrutura da proteína S, auxiliando para a compreensão de seu impacto funcional. Foi demonstrado que 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 do ECA2 e na reatividade à anticorpos [22].*

Outra mutação de atenção na proteína S da B.1.1.7 é a L18F, que consiste na substituição do aminoácido leucina (L) por fenilalanina (F) na posição 18. Através da modelagem das informações genômicas do GISAID, um estudo estimou que a mutação L18F pode conferir a B.1.1.7 uma vantagem replicativa de, em média, 1,7 vezes (IC 95%: 1,56-1,96) maior, em relação as outras VOCs [23].

Um estudo testou a hipótese se a infecção causada pela B.1.1.7 está associada a concentrações virais nasofaríngeas maiores ou mais sustentadas, a partir de uma coorte de 65 indivíduos infectados com SARS-CoV-2, dos quais 7 foram infectados com a B.1.1.7. Para os indivíduos infectados com B.1.1.7, a fase de proliferação foi de 5,3 dias (enquanto que para outras variantes foi de 2,0 dias), a duração média da fase de eliminação foi de 8,0 dias (enquanto que para outras variantes foi de 6,2 dias) e a duração média global da infecção (proliferação mais eliminação) foi de 13,3 dias (enquanto que para outras variantes foi de 8,2 dias). Assim, estes resultados oferecem evidências de que a B.1.1.7 pode causar infecções mais prolongadas do que outras variantes do SARS-CoV-2 e, portanto, contribuir para o aumento da transmissibilidade [24]. Apesar disso, outros estudos apontam que parece não haver aumento na taxa de replicação da B.1.1.7 nas células epiteliais das vias aéreas humanas [25]. Entretanto, outro estudo 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 [26].

4.1.3 Severidade e manifestações clínicas

O perfil de sintomas clínicos da infecção com a B.1.1.7 é diferente das outras variantes identificadas até o presente momento. 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 [27].

No que tange à severidade do quadro clínico, os estudos têm demonstrado que existe uma alta probabilidade do aumento de risco de óbito e da *necessidade de internação hospitalar* quando infectado com a B.1.1.7 [28–30]. A taxa de risco de mortalidade associada à infecção pela B.1.1.7, em comparação as linhagens do SARS-CoV-2 circulantes anteriormente, é de 1,64, que representa um aumento de 2,5 para 4,1 mortes para cada 1.000 casos detectados [31]. *Outro estudo, identificou que a variante B.1.1.7 apresenta taxa de mortalidade mais elevada que outras variantes, sobretudo em homens acima de 85 anos com duas ou mais comorbidade (24.3% contra 16.7% em não B.1.1.7)* [32]. Um estudo observacional conduzido no UK não encontrou nenhuma evidência de manifestação clínica mais severas em crianças e jovens quando comparou dados da primeira e da segunda onda de Covid-19 no país, sendo que na segunda onda a linhagem 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 em crianças e jovens quando comparada à infecção por outras linhagens [33].

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.

Resultados similares foram obtidos em outro estudo que utilizou soro de 24 vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) e experimentos envolvendo isolados reais da variante B.1.1.7 [34]. Assim, apesar da B.1.1.7 possuir a mutação N501Y na proteína S, esta parece ainda apresentar potencial neutralizante [35]. Outro estudo observou 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 [25]. *Outro estudo apontou que os dados apresentados para as vacinas da Moderna, Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca são eficazes contra a variante B.1.1.7* [36].

Focando exclusivamente no impacto das mutações na proteína S na capacidade neutralizante de anticorpos, um estudo *in vitro* observou 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 [34].

4.2 Variante 501Y.V2, linhagem B.1.351

4.2.1 Identificação, distribuição e características

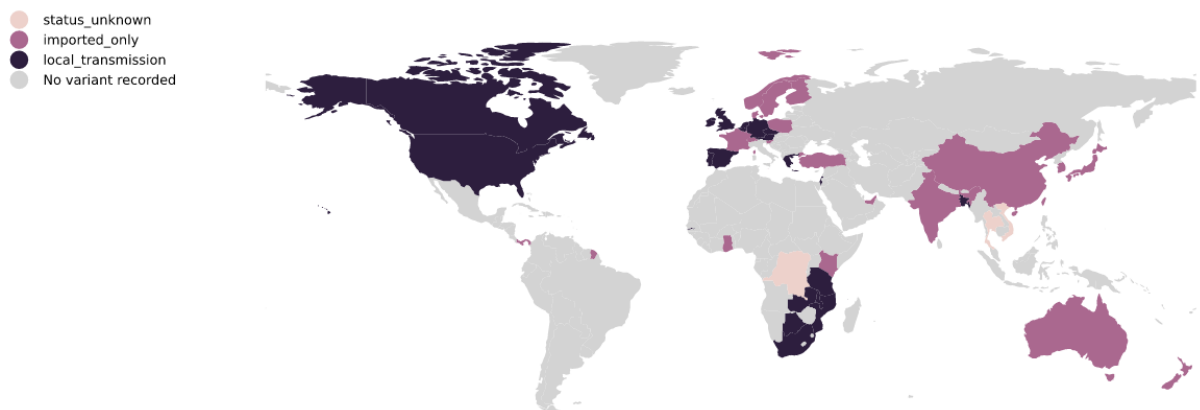


Figura 8: Prevalência mundial da linhagem B.1.351 (Fonte: [4]).



Figura 9: 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. Cabe destacar que esta VOC havia sido detectada 2 meses antes do relato das autoridades sul africanas. 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 [8,37].

Até o momento, em relação a variante B.1.351, não foram encontrados estudos que avaliem e relatem os aspectos referentes as manifestações clínicas e severidade da doença. Também não foram identificadas amostras da variante B.1.351 circulantes no território nacional, apesar desta VOC já ter sido identificada em 53 países.

4.2.2 Transmissibilidade

Um estudo identificou que a afinidade de ligação do RBD da B.1.351 ao receptor da ACE2 é 4,62 vezes maior que a afinidade encontrada para com a proteína do SARS-CoV-2 original. Sendo assim, esta evidência sugere aumento da transmissibilidade da doença nas infecções causadas pela B.1.351. Este mesmo estudo também sugere que as mutações que conferem maior afinidade de ligação do RBD ao receptor da ACE2 podem ser uma característica evolutiva convergente das variantes mais transmissíveis do SARS-CoV-2, visto que este aumento da afinidade de ligação também já foi demonstrado para a linhagem B.1.1.7 [16].

4.2.3 Imunidade, reinfecção e vacinação

As respostas das células T CD8+ de indivíduos convalescentes com Covid-19 mantêm o reconhecimento as principais variantes do SARS-CoV-2. Um estudo demonstrou que das 45 mutações avaliadas, apenas uma mutação na proteína S da 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 VOCs e outras linhagens recém identificadas, incluindo a B.1.351 [38,39].

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) e a BNT162b2 (Pfizer). Este estudo sugere 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 que utilizam a proteína S para induzir a resposta de defesa imunológica [40].

Experimentos que mensuraram a potência de ligação de anticorpos e a neutralização contra a B.1.351 em comparação com a linhagem mundialmente predominante, a B.1, que contem a mutação D614G, demonstraram que os anticorpos produzidos por pacientes com infecção aguda (entre 5 a 19

dias da apresentação dos sintomas) conseguem se ligar ao RBD da B.1.351, porém, com capacidade de neutralização viral reduzida. Das 15 amostras que exibiram neutralização contra a variante B.1, 4 (26%) falharam ao neutralizar a variante B.1.351. A análise de uma coorte longitudinal de 30 indivíduos convalescentes demonstrou que os títulos de anticorpos tendem a reduzir nos 8 meses pós-infecção, entretanto, com impacto modesto na redução da capacidade neutralizante (2,1 vezes) dos anticorpos contra a B.1.351 [41]. Focando exclusivamente no impacto das mutações na proteína S sobre a capacidade neutralizante de anticorpos, um estudo in vitro observou que a potência de neutralização dos soros de 19 pacientes convalescentes sofreu uma redução de 4,6 vezes diante do vírus engenheirado para mimetizar o gene da proteína S da linhagem B.1.351. Ao avaliar a contribuição de um conjunto de mutações, como a E484K e N501Y, observou-se redução na capacidade de neutralização de 3,6 vezes em relação ao vírus original. No que tange ao conjunto de mutações K471N/E484K/N501Y observou-se diminuição de 3,5 vezes na capacidade neutralizante de anticorpos de pacientes convalescentes [34].

Ao comparar o plasma de convalescentes previamente infectados pela B.1.351 e pela B.1, foi demonstrado a ocorrência de comprometimento de aproximadamente 8,4 a 15,1 vezes na capacidade de neutralização da B.1.351. Por outro lado, a resposta humoral provocada pela infecção da B.1.351 foi capaz de neutralizar outras linhagens de SARS-CoV-2 [42].

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 com 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 [41]. Em outro estudo que utilizou o soro de 24 vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) foi observada uma redução de 10 vezes na capacidade de neutralização do vírus análogo à linhagem B.1.351 (vírus engenheirado para mimetizar o gene da

proteína S da B.1.351) em comparação à linhagem anteriormente circulante (WA 1/2020 D614G) [34].

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 [43]. Apesar disso, outro estudo sugere que os anticorpos desenvolvidos pós-infecção com a variante B.1.351 (n=89) 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 [44].

4.3 Variante P.1, linhagem B.1.1.28.1

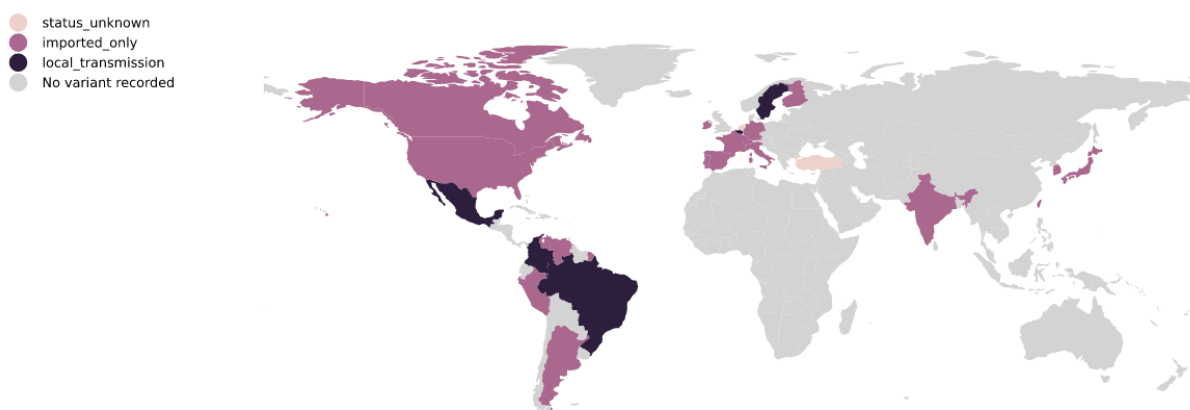


Figura 10: Prevalência mundial da linhagem B.1.1.28.1 (P.1) (Fonte: [4]).

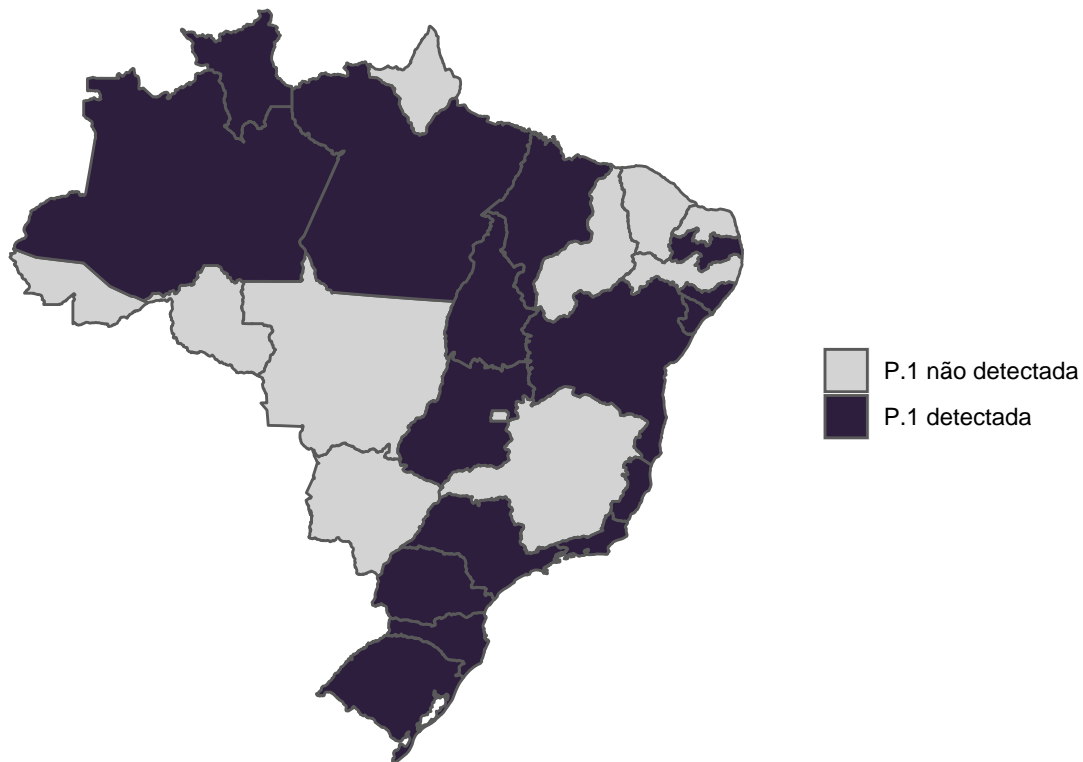


Figura 11: Distribuição da linhagem P.1 nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [45], [46] e GISAID).

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 [47]. No início de janeiro de 2021 a nova variante, denominada de P.1, linhagem B.1.1.28.1, também conhecido como variante do Brasil ou de Manaus, foi identificada como circulante no estado do Amazonas, desde outubro de 2020 [48].

A VOC P.1. encontra-se circulante em 26 países [4]. Até o presente momento, a VOC P.1 já foi identificada circulando em 16 UF brasileiras, que incluem Amazonas, Roraima, Pará, Tocantins, Maranhão, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Goiás e Rio Grande do Sul.

4.3.1 Transmissibilidade

Resultados de simulações computacionais mostram que a mutação E484K presente na VOC P.1 reduz significativamente a afinidade de ligação de anticorpos neutralizantes ao RBD viral e aumenta a afinidade de ligação do RBD ao receptor da ECA2. 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 [49]. Outro estudo, utilizando pseudovírus expressando o conjunto de mutações E484K, K417N, e N501Y para mimetizar o RBD da VOC P.1, demonstrou que a afinidade deste RBD mutante com o receptor da ACE2 é 2 vezes maior em comparação com o RBD do vírus original. O estudo também sugere neutralização reduzida por anticorpos contidos no soro de camundongos imunizados com o RBD original e em pacientes convalescentes [50].

4.3.2 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, auxiliando para a compreensão de seu impacto funcional. Foi demonstrado que a mutação S:E484K, identificada nas VOCs B.1.351 e B.1.1.28, impacta na evasão à resposta imune por meio da alteração da conformação da RBD [22]. 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, podendo gerar implicações importantes para as vacinas disponíveis no mercado, bem como para aquelas estão em fase de desenvolvimento [51]. Estudos demonstraram que as linhagens B.1.1.28.1 e B.1.351 apresentam menor potencial de neutralização por soro/plasma de indivíduos convalescentes ou vacinados com a vacina BNT162b2 (Pfizer) [52,53]. Outro estudo que avaliou o 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 VOCs do 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 [35]. Outro estudo com 8 indivíduos vacinados com a CoronaVac demonstrou que o plasma deles não foi capaz de neutralizar a VOC P.1, visto que o ensaio de neutralização foi abaixo do limite detectável. Ressalta-se que os resultados não apresentam suporte estatístico devido ao pequeno tamanho amostral. Além disso, 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 [54]. 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 (que era a linhagem circulante predominante à época na cidade de Manaus). Coletivamente, 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, assim, a possibilidade de ocorrência de casos de reinfecção [54]. 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 traz indicativo de que a VOC P.1 ameaça as terapias atuais com anticorpos, mas não tanto a eficácia protetora das vacinas disponíveis [49].

Focando exclusivamente no impacto das mutações na proteína S na capacidade neutralizante 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 mimetizando o gene da proteína S da VOC P.1 [34]. 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) [34].

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 envolvendo o sequenciamento genético do SARS-CoV-2. Foram identificadas inúmeras mutações, variantes e linhagens sendo que algumas deverão passar por intensa investigação científica, sendo chamada de VUIs, por apresentarem mutações que lhe conferem algum tipo de vantagem seletiva. Destas, já existem alguns relatos de interesse para monitoramento pelas autoridades de saúde e sanitárias mundiais.

4.4.1 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 encontra-se presente na VOC P.1 e na linhagem B.1.351 [55]. Salienta-se que esta variante ainda não é considerada uma VOC pela classificação dada pelo PANGO Lineages [4], requerendo estudos e avaliações adicionais para mudar sua classificação.

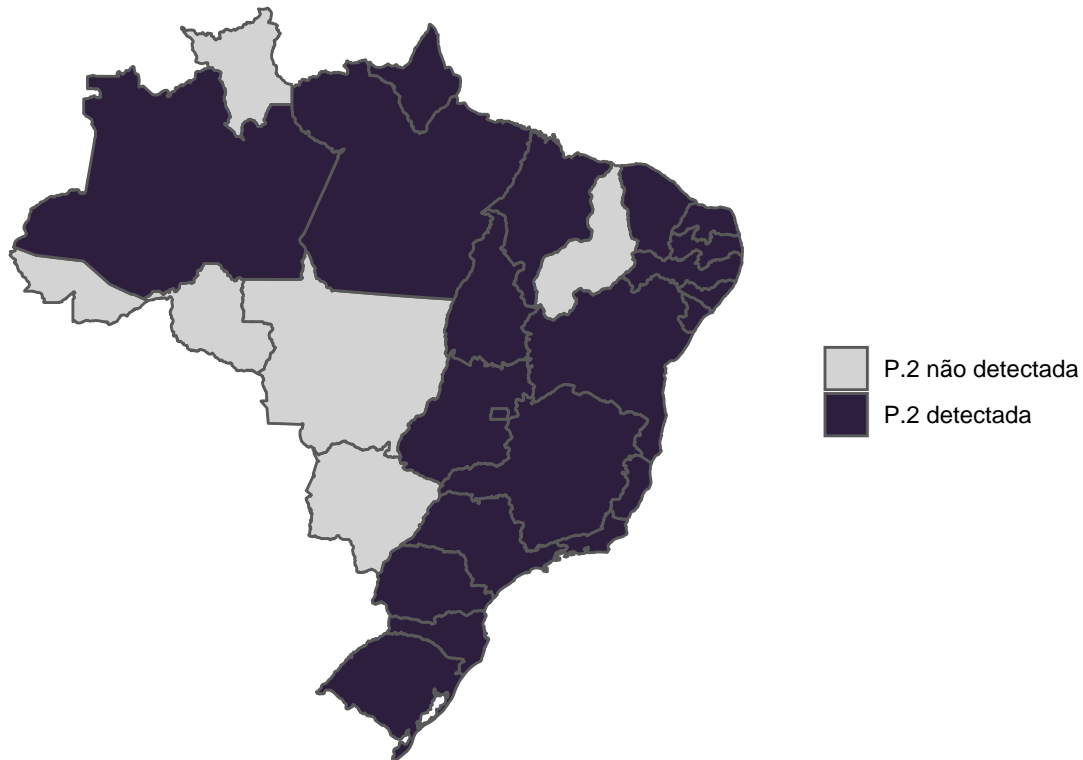


Figura 12: Distribuição da VUI P.2 nas UF brasileiras, incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [45] e GISAID).

AVUI P.2 encontra-se circulante em 26 países [4]. Até o presente momento, esta VUI foi identificada em 21 UF, incluindo 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, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul.*

4.4.1.1 Transmissibilidade Conforme já mencionado, a mutação N501Y promove aumento significativo na afinidade de ligação do RDB viral ao receptor de ECA2, produzindo um aumento da transmissibilidade. Em contrapartida a mutação E484K não confere quase nenhum efeito na afinidade de ligação do vírus ao receptor da ECA2. Cabe destacar que dessas duas mutações, a VUI P.2 possui apenas a E484K. Assim, os autores hipotetizam que o rápido aumento na prevalência da VUI P.2 seja

devido ao escape imunológico ao invés do aumento da transmissibilidade [56].

4.4.1.2 Imunidade, infecção 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 VOCs do SARS-CoV-2, demonstrou-se que a neutralização contra a VUI P.2 foi reduzida em 13,4 vezes [35].

4.4.2 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 [57]. Um estudo que avaliou variações genéticas entre as regiões 414 a 583 dos aminoácidos que compõe a proteína S, a partir de amostras coletadas nos EUA entre abril de 2020 a fevereiro de 2021, demonstrou que as amostras isoladas a partir do mês de novembro de 2020 apresentaram aumento no número de mutações nestas regiões da proteína S, sendo a mais predominante a mutação L452R (que consiste na substituição do aminoácido leucina (L) por argnina (R) na posição 452), que está presente na CAL.20C. Ademais, em algumas amostras foi identificada outra variante portadora da mutação L452R, porém distinta da VUI CAL.20C, denominada de CAL.20A. A VUI CAL.20A deriva do clado 20A, linhagem B.1.232, e se difere da VUI CAL.20C por apresentar duas mutações adicionais para a região L452R da proteína S, enquanto a CAL.20A possui apenas uma única mutação nesta mesma região. 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 é hipotetizado que, aparentemente, a seleção positiva para esta mutação tornou-se particularmente forte apenas recentemente, possivel-

mente refletindo a adaptação viral às medidas de contenção ou devido ao aumento da imunidade da população. Embora o impacto funcional da mutação L452R ainda não tenha sido extensivamente avaliado, a mudança de aminoácidos nesta região da proteína S pode resultar em uma ligação muito mais forte ao receptor da ECA2, podendo, assim, provocar aumento da transmissibilidade e a fuga de anticorpos neutralizantes [58]. *Ensaaios 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. Esse 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* [59].

Outro estudo reporta o surgimento e disseminação em Uganda 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 [60]. Em Hong Kong foi identificada uma variante do 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 [61]. Também na Venezuela tem sido identificada uma alta diversidade de novas linhagens de SARS-CoV-2 com a mutação D614G [62].

Um estudo identificou uma nova variante com a mutação N679S (substituição do aminoácido asparagina (N) por serina (S) na posição 679) na proteína S em um paciente neonatal que apresentava elevada 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 [63]. Ademais, programas independentes de vigilância genômica nos estados norte-americanos do Novo México e da Lusiânia 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 de forma a exibir a mutação Q677P, 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 [64]. Outro estudo identificou uma nova VUI, denominada B.1.526, na cidade de Nova Iorque [65]. A VUI B.1.526 possui a mutação E484K, que apresenta potencial de evadir anticorpos de pacientes convalescentes e anticorpos monoclonais. Além da E484K, esta VUI apresenta também a mutação D235G na proteína S que pode contribuir para a redução da potência neutralizante de anticorpos [66].

Um extensivo programa de vigilância genômica envolvendo o sequenciamento de 20.543 amostras virais na cidade americana de Huston, 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 [67].

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 apresentando declínio atualmente. Observou-se que o declínio foi causado pelo surgimento de duas outras variantes que estão sobrepunhando a variante anterior devido, possivelmente, às mutações adicionais encontradas na proteína S [66]. 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. Ensaios in vitro demonstraram que essa linhagem tem menos potencial

de infectividade do que sua ancestral (linhagem 20E) e que anticorpos de indivíduos vacinados mantêm efetividade contra essa VUI [68]. 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 [69]. 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 que foram 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 [70].

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 das proteínas mais abundantes no vírus, a proteína M desempenha papel estrutural e nas funções biológicas deste 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 na frequência de mutações no gene da proteína M acende o alerta da importância de monitorar essas e outras mutações, e não apenas na proteína S, devido a potenciais implicações que possam estar ocorrendo na adaptação viral [71].

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 brasileiras mais prevalentes e descreveu a sua distribuição em todo o território brasileiro. O surgimento e a mudança de frequência recente de linhagens (P.1 e P.2) contendo mutações de preocupação na proteína S, como as mutações E484K e a N501Y, chama a atenção devido à sua forte associação com a evasão imune e o aumento à afinidade de ligação do RBD viral ao receptor ECA2. Melhorias na vigilância genômica são de suma importância e devem ser estendidas no Brasil

para melhor informar os formuladores de políticas e permitir decisões precisas baseadas em evidências para combater a pandemia Covid-19 [72]. Ademais, foi identificada uma possível VUI, denominada N.9, oriunda da linhagem B.1.1.33 que apresentou a mutação E484K na proteína S em amostras de novembro de 2020. Além de possuir a mutação E484K, essa VUI 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 já encontra-se dispersada no país. [73].

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. Firestone MJ, Lorentz AJ, Wang X, Como-Sabeti K, Vetter S, Smith K, et al. First Identified Cases of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 in Minnesota December 2020/January 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:278–9. Recuperado de: <https://doi.org/10.15585%2Fmmwr.mm7008e1>
12. 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>
13. 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>
14. 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];jjab082.

Recuperado de: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab082/6134354>

15. 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>

16. 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>

17. 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>

18. 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>

19. 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>

20. 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

21. 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/10.1101/2020.09.11.293258>

22. 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/10.1101/2021.03.11.435037>

23. Grabowski F, Kochańczyk 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>

24. 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>

25. 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 202012/01) 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>

26. 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/10.1101/2020.12.28.20248906>

27. 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>

28. 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>

29. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, and RHK. Increased mortality 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>

30. 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>

31. 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>

32. 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>

33. 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>

34. 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>

35. 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>

36. 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>

37. 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>

38. 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>

39. 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%2F2021.02.27.433180>

40. 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>

41. Edara VV, Norwood C, Floyd K, Lai L, Davis-Gardner ME, Hudson WH, et al. Reduced binding and neutralization of infection- and vaccine-induced antibodies to the B.1.351 (South African) SARS-CoV-2

variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: <https://doi.org/10.1101%2F2021.02.20.432046>

42. 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%2F2021.01.26.21250224>

43. 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>

44. 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>

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

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

47. 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

48. 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/>

49. 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>

50. 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>

51. 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>

52. 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>

53. 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>

54. 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>

55. 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>

56. 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>

57. 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>

58. 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>

59. 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>

60. 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>

61. 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>

62. 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%2Fjournal.pone.0247196>

63. 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>

64. 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>

65. 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>

66. 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>

67. 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>

68. 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>

69. 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>

70. 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>

71. 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>

72. 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>

73. 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>

ESTRATÉGIA DE BUSCA

O presente informe foi elaborado com base em buscas nas seguintes fontes, utilizando as seguintes estratégias de busca.

A busca foi delimitada por citações indexadas nas bases durante o período de 8 de março de 2021 até 14 de março de 2021.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados da busca	Resultados considerados no informe
PUBMED (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	((("2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "ncov*"[Title/Abstract] OR "covid-19"[Title/Abstract] OR "covid19"[Title/Abstract] OR "covid-19"[Title/Abstract] OR "coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[Title/Abstract] OR "sars-cov-2"[Title/Abstract] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept])) AND ((variant*[Title]) OR (mutation[Title]) OR (strain[Title]))	16	3
Medrxiv e Biorxiv (https://www.medrxiv.org/search)	("coronavirus" or "covid-19" or "sars-cov-2") AND ("variant" or "mutation" or "strain")	32	15
Agency for Clinical Innovation, NSW Government, Austrália	https://aci.health.nsw.gov.au/covid-19/critical-intelligence-unit/sars-cov-2-variants		
Public Health England, Reino Unido	https://www.gov.uk/government/collections/new-sars-cov-2-variant		
Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde	https://www.paho.org/pt/documents		
Nextstrain, All SARS-CoV-2 situation reports	https://nextstrain.org/sars-cov-2/		
Ministério da Saúde – Notas Técnicas da SVS e Revisões de Literatura COEVI/DECIT/SCTIE			
Ministério da Ciência e Tecnologia (MCTI) - Notas Técnicas		1	1
Health Protection Scotland, NHS, Reino Unido	https://www.hps.scot.nhs.uk/publications/		
European Centre for Disease Prevention and Control, União Europeia	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data		
Centers for Disease Control and Prevention, EUA	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html		

Health Science Information Consortium of Toronto, Canadá	https://guides.hsict.library.utoronto.ca/2019nCov/Articles		
Scientific Advisory Group for Emergencies, Reino Unido	https://www.gov.uk/government/organisations/scientific-advisory-group-for-emergencies		