Informe Semanal n° 35 de Evidências sobre Variantes de Atenção de SARS-CoV-2

DECIT/SCTIE/MS

15 de outubro 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 – 2021 – 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:
Alessandra de Sá Earp Siqueira – DECIT/SCTIE/MS
Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS

Elaboração e Revisão:
Alef Janguas da Costa – DECIT/SCTIE/MS
Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS
Amanda Nogueira Brum Fontes – DECIT/SCTIE/MS
Graziella Santana Feitosa Figueiredo – DECIT/SCTIE/MS
Julianna Peixoto Treptow – DECIT/SCTIE/MS
Rodrigo Theodoro Rocha – DECIT/SCTIE/MS

Projeto gráfico, diagramação e figuras:
Alef Janguas da Costa – DECIT/SCTIE/MS
Augusto Barbosa Júnior – DECIT/SCTIE/MS
Rodrigo Theodoro Rocha – DECIT/SCTIE/MS

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia.
Informe Semanal n° 35 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.
108 p.: il.
1. SARS-CoV-2 2. Variantes de atenção - VOCs 3. Política pública

Sumário

1 Apresentação **4**

2 Contextualização **4**

3 Variantes circulantes **7**

3.1 Cenário Mundial 7

3.2 Cenário Brasileiro 8

4 Variantes de Preocupação **10**

4.1 Variante Alfa, VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7 10

4.1.1 Identificação, distribuição e características 10

4.1.2 Transmissibilidade 11

4.1.3 Severidade e manifestações clínicas 14

4.1.4 Imunidade, reinfecção e vacinação 16

4.2 Variante Beta, 501Y.V2, linhagem B.1.351 23

4.2.1 Identificação, distribuição e características 23

4.2.2 Transmissibilidade 24

4.2.3 Imunidade, reinfecção e vacinação 25

4.3 Variante Gama, P.1, linhagem B.1.1.28.1 37

4.3.1 Transmissibilidade 38

4.3.2 Severidade e manifestações clínicas 41

4.3.3 Imunidade, infecção e vacinação 42

4.4 Variantes da linhagem B.1.617 48

4.4.1 Transmissibilidade 49

4.4.2 Severidade e manifestações clínicas 54

4.4.3 Imunidade, infecção e vacinação 54

5 Anexo - Estratégia de Busca **64**

Referências **66**

1 Apresentação

O Informe Semanal de Evidências sobre Variantes de Atenção do SARS-CoV-2 é uma produção organizada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS). O documento tem o objetivo de acompanhar e relatar as mais recentes evidências descritas em publicações científicas e na literatura cinzenta sobre as principais variantes de SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e no mundo, bem como as implicações destas para a saúde. Para tanto, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados de indexação de periódicos científicos revisados pelos pares, de artigos no formato pré-print e de literatura cinzenta. Este informe tem caráter unicamente informativo e não representa uma recomendação oficial do MS sobre a temática. Os trechos destacados em itálico no corpo do texto consistem em novas informações publicadas no período de 4 a 10 de outubro de 2021. Os demais trechos são referentes a informações já fornecidas em Informes anteriores.

2 Contextualização

A pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) suscita inúmeros desafios para os sistemas de saúde e relevantes impactos socioeconômicos em escala global. *Segundo informações da Organização Mundial de Saúde (OMS), até a data de elaboração deste informe (15 de outubro de 2021), o mundo registrou mais de 239 milhões de casos confirmados de Covid-19 e acima de 4,87 milhões de óbitos relacionados à doença, o que configura a maior e mais desafiadora crise mundial de saúde pública já enfrentada* [1]. *No Brasil já foram notificados mais de 21,61 milhões de casos e 602,09 mil óbitos pela doença* [2].

Como esperado para um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 sofre um acúmulo natural, espontâneo e

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

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

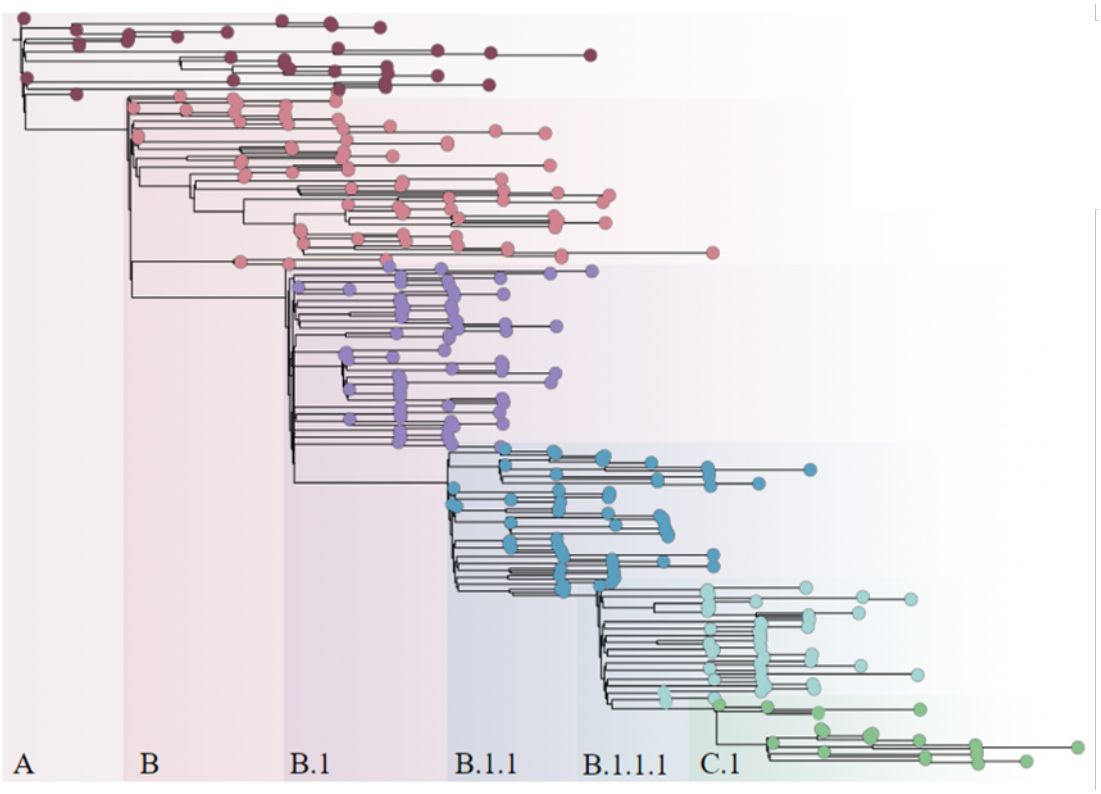

Figura 1: Sistema hierárquico de classificação de Rambault representando a evolução das linhagens virais e suas ramificações (Fonte: [4]). .

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

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

3 Variantes circulantes

3.1 Cenário Mundial

Desde o surgimento do SARS-CoV-2, foram identificadas mais de 1.536 variantes circulantes no mundo por meio do sequenciamento do genoma viral [4]. Algumas destas estão sob a vigilância de inúmeros países, devido, principalmente, à possível relação com os aumentos repentinos de novos casos, a severidade da doença e os efeitos prejudiciais sobre a eficácia das vacinas disponíveis e em desenvolvimento. Atualmente, quatro linhagens virais foram definidas como VOCs, já que as mutações presentes nestas potencialmente conferem vantagens seletivas ao SARS-CoV-2.

3.2 Cenário Brasileiro

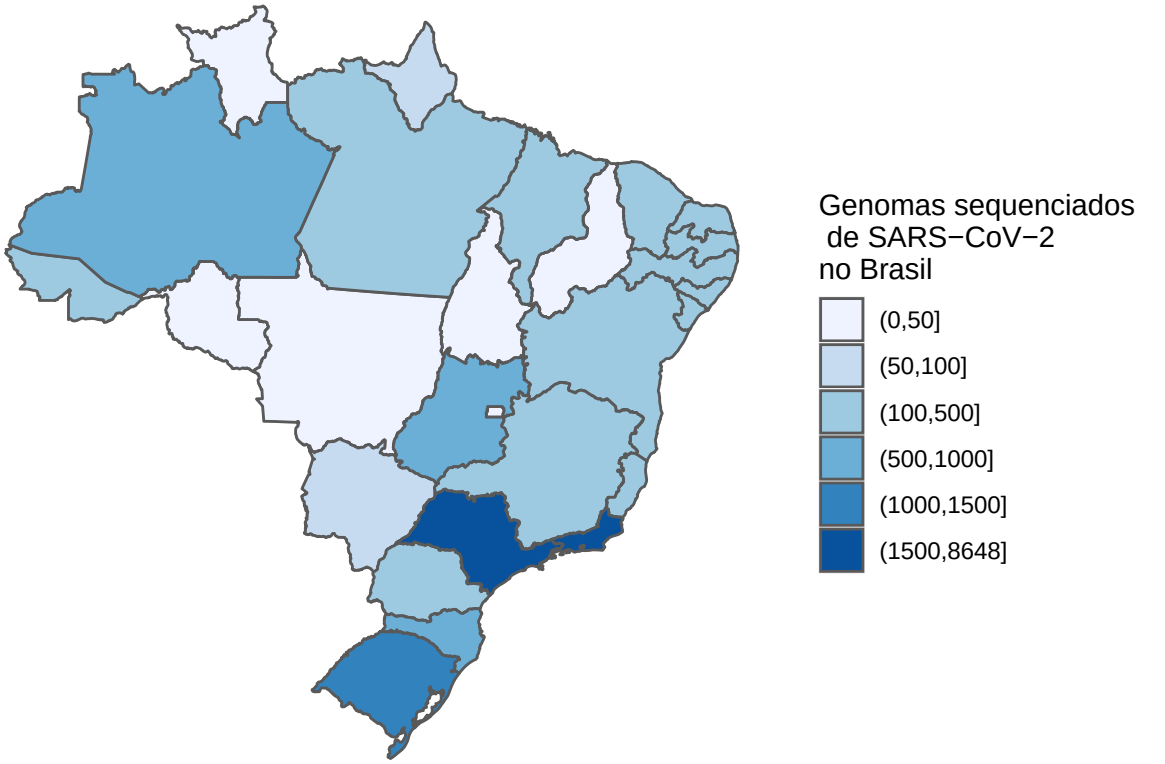

Figura 2: Quantidade de genomas de SARS-CoV-2 sequenciados no Brasil de acordo com o local de coleta da amostras (Fonte: Tabela Genomahcov - Fiocruz [5]).

No Brasil, 30 diferentes linhagens do SARS-CoV-2 foram identificadas circulando no estado de São Paulo [5]. À medida que mais genomas são sequenciados, observa-se uma mudança temporal na prevalência de circulação das linhagens de SARS-CoV-2 no país (Figura 3). *Embora o Brasil tenha realizado o sequenciamento de uma quantidade reduzida de genomas completos de SARS-CoV-2 (n=46.860, Figura 2), observa-se que a linhagem atualmente predominante [1] entre as amostras sequenciadas é a VOC Delta (91,8% dos genomas sequenciados), seguida da VOC Gama linhagem P.1.7 (2,8% dos genomas sequenciados), VOC Gama linhagem P.1 (2,2% dos genomas sequenciados) e outras linhagens (3,2% dos*

[1] As frequências mostradas não são necessariamente representativas. Pode haver viés de seleção com a inclusão de investigação genômica de casos inusitados, rastreio de contactantes e seleção de amostras através de protocolo de inferência de RT-PCR em tempo real pra detecção de potenciais VOCs.

genomas sequenciados) (Figura 3).

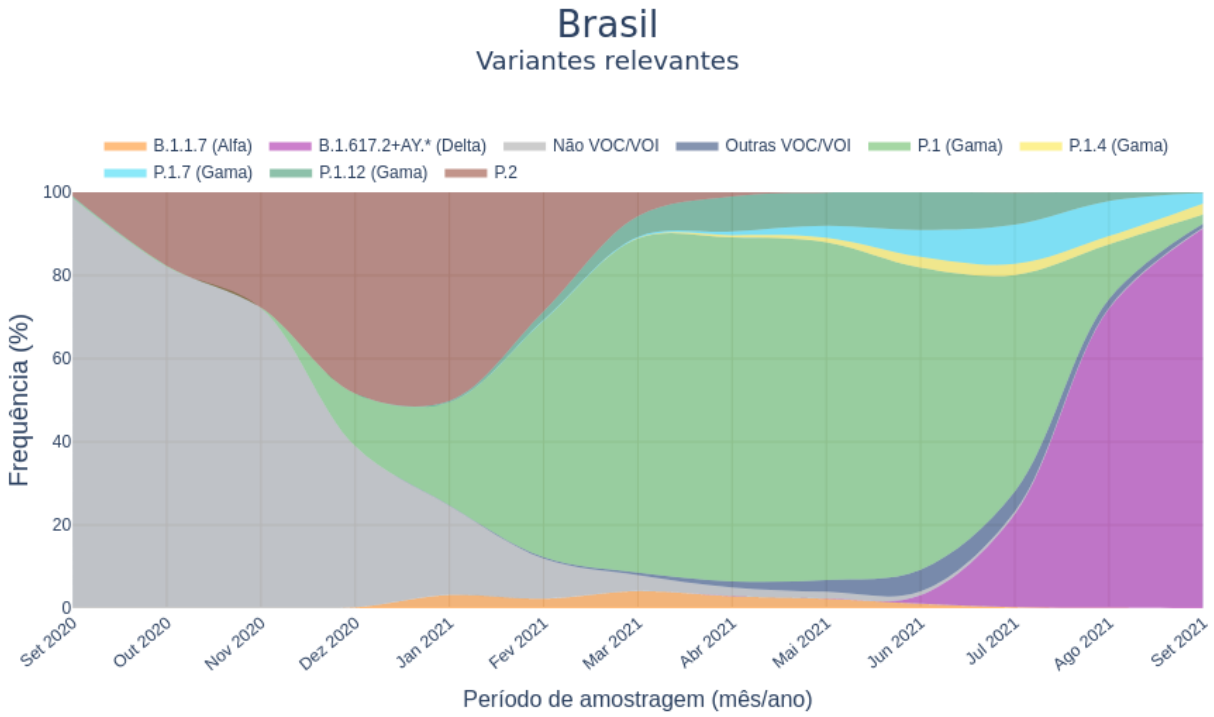

Figura 3: Evolução temporal da frequência de circulação das linhagens de SARS-CoV-2 em território brasileiro (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5]) .

4 Variantes de Preocupação

4.1 Variante Alfa, VOC 202012/01, linhagem B.1.1.7

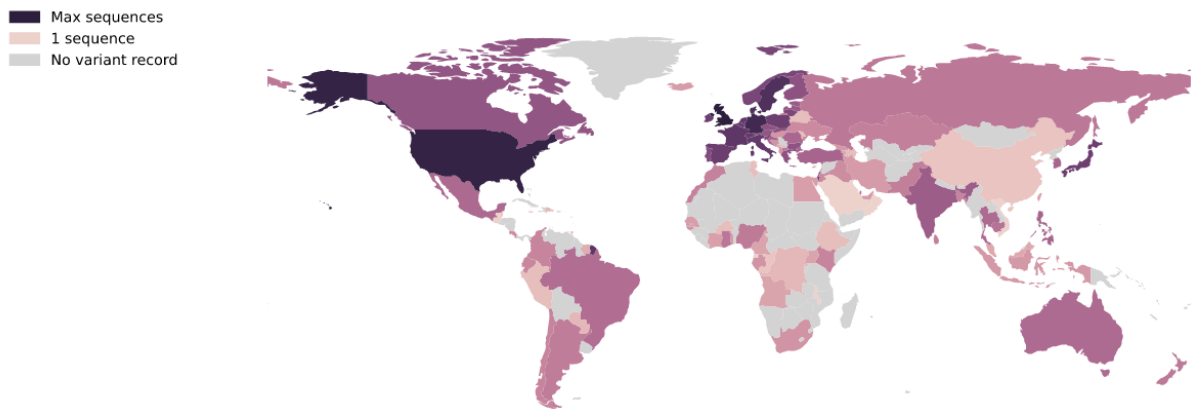

Figura 4: Distribuição mundial da linhagem B.1.1.7 (Fonte: [4]).

4.1.1 Identificação, distribuição e características

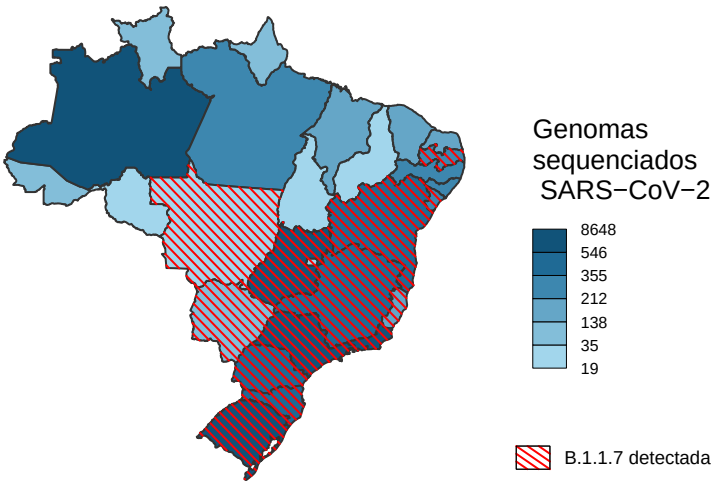

Figura 5: Distribuição da linhagem B.1.1.7 nas UF brasileiras incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5], [6], [7] e GISAID)

A VOC 202012/01 - também conhecida como 20I/501Y.V1, linhagem B.1.1.7 ou variante Alfa (α) já foi identificada em 174 países [4,8].

No Brasil, a B.1.1.7 foi identificada em dezembro de 2020 e já foi detectada em 14 UF brasileiras: Paraíba, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul (Figura 5).

4.1.2 Transmissibilidade

Infecções por B.1.1.7 estão associadas ao aumento da carga viral [9] e sua infectividade incrementada em comparação com outras não-VOCs, com estimativa de aumento de 1,35 vezes (95% IC 1,02-1,69) no número básico de reprodução (R_0) [10–12]. *Os contatos familiares foram identificados como sendo fontes primárias para a rápida transmissão da variante alfa* [13]. Foi estimado que o período de incubação, que é o tempo para que os primeiros sintomas apareçam, pode ser 0.66 vezes menor para a B.1.1.7, em comparação com outras variantes (IC 95%: 0.38-0.71) [14]. Em uma coorte composta por 54 profissionais da saúde infectados pela variante B.1.1.7, não foi observada diferenças significativas na carga viral entre os vacinados e não vacinados [15].

Modelagens epidemiológicas estimaram que a B.1.1.7 tem um R_0 cerca de 43% a 90% maior [16,17] do que as variantes preexistentes, corroborado pelo aumento de 52% a 69% na sua taxa de transmissibilidade [18]. Uma pesquisa demonstrou que a B.1.1.7 apresenta vantagem replicativa duplicada em relação à 20A.EU1, variante predominante em circulação no UK no ano de 2020 [19]. Apesar disso, outros estudos indicam não haver aumento na taxa de replicação da B.1.1.7 nas células epiteliais das vias aéreas humanas [20]. Os períodos de incubação da variante B.1.1.7 são mais curtos do que outras VOC mostrou uma análise com 30 pacientes infectados com a variante B.1.1.7. A análise de regressão de Poisson mostrou que o período de incubação da variante B.1.1.7 foi 0,66 vezes menor do que o de outras cepas (IC 95%: 0,38, 0,71) [14]. A variante alfa (B.1.1.7) apresenta uma maior vantagem competitiva em relação às linhagens parentais (D614G), sendo transmitida de forma mais eficiente [21].

Dados de rastreamento de contato foram usados para estimar a transmissibilidade relativa da B.1.1.7 e foi observado um aumento na taxa de ataque secundário de 60% (IC de 95% 20% - 114%) em comparação com outras variantes [17]. A linhagem P.1 não superou a B.1.1.7 na Itália após mais de um mês de cocirculação sob as medidas de mitigação existentes [22]. Pacientes infectados com a B.1.1.7 têm maior probabilidade de apresentar cargas virais elevadas, o que pode relacionar-se à maior transmissibilidade e rapidez de disseminação promovidos por esta VOC [9,23,24]. A B.1.1.7 pode ser detectada por RT-PCR pela falha de amplificação do gene S , mantendo a detecção para os alvos dos genes RF1ab e N [25]. Em 12 de março, quase 85% das infecções na França estavam relacionadas à B.1.1.7, sendo a taxa de transmissão cerca de 38% a 44% maior do que a observada para as cepas do tipo selvagem [26]. Em Israel, as taxas de transmissão intrafamiliar foram mais altas entre todas as faixas etárias, particularmente em crianças pequenas, durante a predominância da variante B.1.1.7 [27].

O domínio do receptor de ligação (RBD) da proteína S é a região do SARS-CoV-2 que interage com as células do hospedeiro, por meio da ligação com o receptor ECA2, permitindo a entrada do vírus nas células humanas. O RBD da B.1.1.7 apresenta a mutação N501Y, que confere maior afinidade ao receptor ECA2 [28], indicando que esta é uma mutação crítica e que, possivelmente, promove o aumento da transmissibilidade do SARS-CoV-2 [29–31]. Também foi avaliado o efeito de mutações individuais da proteína S na capacidade de ligação ao receptor ECA2. Demonstrou-se por meio de pseudovírus que a mutação D614G promove um incremento de aproximadamente 3,5 vezes na atividade de entrada celular em comparação ao vírus original [32–34]. Um estudo de dinâmica molecular observou que a mutação D614G favorece uma ligação molecular do tipo ponte salina, que auxilia na flexibilidade em torno da proteína de fusão viral. As mutações A570D e N501Y também favorecem a interação entre o RBD da B.1.1.7 e a interface ECA2 das células hospedeiras [35]. Outra mutação de atenção na proteína S

da B.1.1.7 é a L18F, que pode conferir uma vantagem replicativa de em média 1,7 vezes (IC 95%: 1,56-1,96) maior do que a observada em outras VOCs [36]. A interação entre o RBD da B.1.1.7 com o receptor ECA2 é mais forte, estável e seletiva do que as observadas para outras variantes do SARS-CoV-2 e para outros betacoronavírus [37]. As mutações na proteína S presentes na B.1.1.7 parecem apresentar um balanço entre estabilizar e desestabilizar a proteína, influenciando na ligação ao receptor ECA2 e na reatividade aos anticorpos [38]. Mutações nos genes do nucleocapsídeo e ORF8 também estão relacionadas com aumento na transmissibilidade [39,40]. Ademais, as mutações presentes na proteína S da variante alfa (B.1.1.7) proporcionam alterações nas características de glicosilação que podem impactar na sua transmissibilidade [41].

Animais domésticos (cães e gatos) também podem ser infectados pela B.1.1.7 e, com isso, desempenhar um papel importante na dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2 [42,43]. Foi relata a transmissão da variante B.1.1.7 de um humano para seu gato; a infecção de ambos ocorreu no mesmo período, tendo o animal demonstrado sintomas clínicos como anormalidades cardíacas e oculares [44]. A proteína S contendo mutação N501Y, observada na variante Alfa, é capaz de ligar-se ao ECA2 de camundongos, em contraste ao observado com proteínas S sem essa mutação, ocasionando infecção viral nesse hospedeiro. Apesar disso, ainda não foi possível estabelecer se camundongos conseguem transmitir o vírus para eles mesmos, humanos ou outros animais [45].

A vigilância genômica de SARS-CoV-2 na região da Capital dos Estados Unidos demonstrou circulação transitória de variantes regionais, emergência e predominância da linhagem B.1.1.7 (março 2021), diversidade genômica não limitada a proteína spike e uma associação da linhagem B.1.243 com o desenvolvimento de forma grave da doença [46]. A análise de 11 isolados de SARS-CoV-2 das Filipinas revelou a presença das variantes B.1.351 (n=08) e B.1.1.7 (n=03), uma sequência desta última variante demonstrou ainda duas mutações adicionais, F318N e V320F [47]. A partir de 70 casos confirmados de

COVID-19 e 146 contatos domiciliares recrutados observou-se que a transmissão domiciliar ocorreu em 60% dos domicílios; a taxa geral de ataque secundário (SAR) para contatos domiciliares foi de 49,6%. O SAR foi significativamente maior para a variante Alfa (77,8%) em comparação com as variantes não VOC (42,5%) e foi associado a uma carga viral mais alta. SAR foi maior em contatos domiciliares com idade 40 anos (64%) do que em contatos mais jovens (40-47%), e para contatos de casos com perda de paladar / olfato. O contato próximo antes da confirmação da infecção tende a dar um SAR mais alto. Um SAR significativamente menor foi encontrado para dormir separadamente do caso primário após a confirmação da infecção [48].

4.1.3 Severidade e manifestações clínicas

Pacientes infectados com a B.1.1.7 reportam menos perda/ausência de senso gustativo/olfativo e mais tosse quando comparados aos sintomas de pacientes infectados por outras linhagens [49]. Dados hospitalares da primeira e segunda ondas da pandemia no interior de Londres indicam que o número de admissão de casos com hipóxia foi maior nos indivíduos infectados com a B.1.1.7, suportando a evidência de que esta VOC está associada a sintomas mais severos da Covid-19 [50]. Entretanto, um estudo observacional conduzido no UK não encontrou evidência de manifestação clínica mais severa em crianças e jovens após a comparação de dados da primeira e segunda ondas de Covid-19 no país, sendo que na segunda onda a linhagem circulante predominante era a B.1.1.7. Entretanto, em um estudo que comparou dados referentes à região de Londres, observou que o número de crianças e jovens internados na segunda onda triplicou em relação à primeira onda. Também se observou que o número total de internações cresceu na mesma proporção, indicando que esse aumento seja decorrente da prevalência da B.1.1.7 [51]. Em Nice, localizada no sudoeste da França, estima-se que a B.1.1.7 afete pacientes mais jovens e saudáveis [52]. Outro estudo, conduzido na República Tcheca, que

pacientes infectados pela B.1.1.7 hospitalizados em unidade de cuidado intensivo apresentaram média de idade estimada em 58 anos (n=41), em contraste com os 64 anos apresentados, em média, pelos infectados por variante ancestral (n=43). Não foi observada diferença entre a taxa de mortalidade da B.1.1.7 e da linhagem ancestral [53]. Conjuntamente, o que se observa é que a B.1.1.7 infecta pacientes mais jovens em relação as variantes anteriormente em circulação. A mutação D614G, presente nas variantes de preocupação, é um importante fator para o aumento da prevalência de anosmia em COVID-19 [54]. Pacientes com menos de 70 anos, infectados com a variante Alfa, apresentam uma sutil chance maior de ter o desfecho evoluído para óbito mostrou um estudo com 3.700 indivíduos na Turquia. Por outro lado, ocorre o inverso nos casos de pacientes acima dos 70 anos: infectados pela Alfa têm mais chance de sobreviver se comparado com os infectados por linhagens não VOC [55].

Os estudos também sugerem uma forte correlação da B.1.1.7 com aumento da probabilidade de necessidade de internação hospitalar e óbito [56–58]. A disseminação da B.1.1.7 impactou significativamente as taxas de mortalidade durante a segunda onda da pandemia de Covid-19 na Europa [59]. A taxa de risco de mortalidade associada a B.1.1.7 é de 1,64, o que representa um aumento de 2,5 para 4,1 mortes para cada 1.000 casos detectados [60]. Além disso, a B.1.1.7 apresenta taxa de mortalidade mais elevada que outras variantes, sobretudo em homens com idade acima dos 85 anos e que possuam duas ou mais comorbidades (24,3% para B.1.1.7 contra 16,7% em não B.1.1.7) [61]. Foi relatado aumento do risco de mortalidade e morbidade em pacientes infectados pela B.1.1.7 em estudo retrospectivo com 60 pacientes. Entre os fatores analisados estão a severidade clínica da infecção, requerimento para suplementação de oxigênio e ventilação mecânica e aumento de intervenções medicamentosas. Apesar do aumento do risco relatado, as análises comparativas feitas no estudo apresentaram baixo poder estatístico [62].

De fevereiro a junho de 2021 as VOCs do SARS-CoV-2 com a mutação N501Y, dentre as quais

incluem-se a alfa, beta e a gama, se tornaram as VOC predominantes em circulação em Ontário, Canadá. Um estudo recente demonstrou uma elevação no risco associado com variantes N501Y-positivas de 74% (62-86%) para hospitalização, 138% (105-176%) para admissão na UTI e 83% (57-114%) para óbito. [63]. Um estudo de coorte prospectivo conduzido no Reino Unido com mulheres grávidas hospitalizadas em decorrência de SARS-Cov-2 demonstrou que durante o período de predominância da variante alfa (B.1.1.7) houve uma maior gravidade do quadro de infecção materna e os piores resultados perinatais [64]. Foi relatada perda da visão do olho direito de um homem adulto, sendo que doze dias antes ele desenvolveu falta de ar, feber e dor no olho direito. Os raios-x mostraram opacidade do pulmão. O swab nasofaríngeo avaliado por PCR testou positivo para a variante [65]. As variantes alfa e gama demonstram maiores riscos relativos de hospitalização em comparação com o vírus do tipo selvagem: acima de 1,4 (sem variação por idade) e maior que 2 (indivíduos com 20-39 anos), respectivamente [66]. Um estudo observacional com dados epidemiológicos de Israel aponta que, apesar da variante Alfa ter infectado mais pessoas, a infecção não parece ser mais mortal do que a apresentada pela linhagem original [67].

A variante Alfa foi associada com aumento de severidade do quadro clínico em um estudo retrospectivo (n=1475) realizado na Escócia. Além da transmissibilidade aumentada, em até 5 vezes em relação às linhagens co-circulantes durante o período do estudo, evidenciou-se que o grau de associação entre severidade da doença e a variante Alfa é aumentado (IC 95%: 1,02-1,93) em relação às outras linhagens co-circulantes [68].

4.1.4 Imunidade, reinfecção e vacinação

Em uma coorte de 87 pacientes infectados com a variante foi detectado altos níveis de marcadores inflamatórios e de injúria celular, especialmente IL-6 e LDH em comparação com as amostras infectadas

pelas demais variantes [69]. Simulações de dinâmica molecular e experimentos de termoforese em microscala avaliaram as forças das interações entre ECA2 e RBD das VOCs. A força requerida para quebrar a interação entre essas regiões foi maior na VOC Alfa, seguida por Beta/Gama com menos intensidade e, depois, pela variante Delta [70].

Com o intuito de avaliar o impacto das mutações na proteína S sobre a capacidade neutralizante de anticorpos, uma análise in vitro demonstrou que a potência de neutralização do soro de 19 pacientes convalescentes de SARS-CoV-2 não se altera diante da B.1.1.7 [71]. Soro de convalescentes que durante a primeira onda de Covid-19 no UK apresentaram um quadro mais grave da doença neutralizam a B.1.1.7 de maneira mais eficaz do que o de indivíduos que tiveram sintomas leves [72]. O soro de convalescentes que haviam sido infectados antes de april de 2020 (n=18) foi capaz de neutralizar o pseudovírus de B.1.1.7, com pouca redução na potência (1,3 vezes), em comparação com a linhagem antestral [73]. A variante B.1.1.7 suprime mais efetivamente a resposta imune inata do hospedeiro, o que aumenta a probabilidade de transmissão bem-sucedida, da replicação in vivo e a duração da infecção [74]. No Japão, a análise de soros de convalescentes demonstrou que a maioria possuía atividade de neutralização contra todas as variantes. Todavia, durante a 4ª onda, a atividade de neutralização contra B.1.1.7 foi significativamente maior do que contra qualquer outra variante [75]. Análises do soro de pacientes infectados há um ano (n=249) no surto de Wuhan mostraram que 79% mantiveram concentração elevada de imunoglobulina G (IgG) contra SARS-CoV-2, potencialmente neutralizando a linhagem ancestral e a variante B.1.1.7 [76].

A eficácia de diferentes estratégias vacinais para o controle da pandemia de Covid-19 foi comparada no contexto das novas variantes que possuem taxas de contágio, virulência e sem resistência específica a vacinas similares ao perfil exibido pela B.1.1.7. Para tanto, foi desenvolvido um modelo matemático para simular diferentes cenários da evolução da pandemia na França entre os anos de

2021 e 2022. Os resultados dessa modelagem indicam uma redução de 7 vezes no número de óbitos em um cenário onde a campanha de vacinação dure 6 meses, indicando que estratégias de vacinação em tempo hábil são essenciais para o enfretamento e combate à Covid-19 [77].

Com base na avaliação do potencial neutralizante do soro de 48 indivíduos vacinados com 1 ou 2 doses da BNT162b2 (Pfizer) ou da mRNA-2173 (Moderna) contra pseudovírus preparados para mimetizar as principais mutações das VOCs do SARS-CoV-2, demonstrou-se que a neutralização contra a B.1.1.7 permanece com perfil similar (decréscimo de 2,3 vezes) ao observado contra o vírus original. As vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e da Moderna (mRNA-1273) induzem uma intensa resposta imune celular de células T CD4+, que conferem proteção contra sintomas severos da Covid-19 mesmo quando anticorpos neutralizantes já não são mais efetivos [78]. Outro estudo demonstrou que a segunda dose da vacina da Pfizer promove um aumento das frequências de células T e consequente imunização contra as variantes B.1.1.7 [79], enquanto a neutralização da linhagem ancestral da B.1.1.7 começa cerca de uma semana após a aplicação da primeira dose [80]. Uma coorte de profissionais de saúde foi testada para verificar a resposta imune em decorrência da primeira dose da vacina AstraZeneca e após 3 semanas do reforço vacinal (com AstraZeneca ou Pfizer). A vacina da Pfizer induziu frequências mais altas de células T (CD4 e CD8) e títulos elevados de anticorpos neutralizantes contra a variante B.1.1.7 [81]. Em um ensaio de 50% de redução do foco (FRNT50) - que avalia qual a concentração de anticorpos neutralizantes requerida para inativar um vírus - foi demonstrado que a vacina BNT162b2 é capaz de estimular a produção de anticorpos no hospedeiro, apresentando potência de neutralização reduzida em 2,6 vezes contra a B.1.1.7 em comparação à sublinhagem WA1. O mesmo estudo também indicou uma correlação negativa entre idade e concentração de anticorpos neutralizantes contra a B.1.1.7 em vacinados. Além disso, a análise com soro de convalescentes não demonstrou declínio da potência de neutralização de anticorpos em períodos de até 300 dias após a

infecção por SARS-CoV-2 [82]. Resultados similares foram obtidos a partir da avaliação de soro de 24 vacinados com a BNT162b2 em experimentos envolvendo isolados reais da B.1.1.7 [71]. Embora essa VOC seja mais contagiosa, foi verificado em soros de indivíduos imunizados com a vacina Pfizer-BioNTech o bloqueio eficiente da ligação de RDB viral ao receptor ECA2 [83]. Um estudo demonstrou que a B.1.1.7 não escapa da imunidade de anticorpos produzidos após vacinação com a BNT162b2 ou pela infecção por outras linhagens de SARS-CoV-2 que estavam circulando anteriormente [20,84]. Outro estudo também demonstrou que em pessoas sem histórico prévio de infecção pelo SARS-CoV-2, o regime de duas com vacina BNT162b2 foi eficaz contra VOC B.1.1.7 [85]. Embora a variante B.1.1.7 permaneça sensível aos componentes da imunidade inata, suas mutações aumentam a fusogenicidade viral e permitem a evasão de anticorpos [86]. Em coorte com 417 indivíduos vacinados, foram identificados dois indivíduos, um deles com a BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e outro com a mRNA-1273 (Moderna), que apresentaram infecção leve por Covid-19 pela infecção com a B.1.1.7 [87]. A mutação E484K encontrada nas variantes B.1.1.7, B.1.526 e B.1429 não afeta o potencial de neutralização dos anticorpos induzidos pela vacina BNT162b2 [88]. Outro estudo observou uma redução na capacidade de neutralização a partir de soro de indivíduos convalescentes e vacinados com a BNT162b2 frente as variantes Alfa e Beta. O escape dessas variantes em relação à neutralização por anticorpos específicos pode resultar em menor proteção contra reinfecções ou em maior risco de escape vacinal [89].

Na Itália, a eficácia da vacina BNT162b2 foi avaliada em uma coorte de 6.000 profissionais de saúde, durante o período em que a variante B.1.1.7 era predominante no país. A campanha vacinal foi eficiente entre os vacinados e contribuiu para a redução na taxa de infecções por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde não vacinados [90]. No Catar observou-se que a vacina BNT162b2 foi eficaz contra as formas mais graves de infecções, ainda que as variantes B.1.1.7 e B.1.351 sejam predominantes no país [91]. A vacina ChAdOx1 nCoV-19 da AstraZeneca apresentou atividade de neutralização reduzida

contra a variante B.1.1.7 (70.4% com 95% de intervalo de confiança entre 43.6-84.5%) em relação a outras linhagens em estudos in vitro (81.5% com IC 95% entre 67.9-89.4%). No entanto, essa vacina mostrou eficácia contra a B.1.1.7 em uma coorte de 8.534 participantes [92]. Outro estudo também confirmou que as vacinas da Moderna, Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca são eficazes contra a variante B.1.1.7 [93]. Consolidando-se os achados, sugere-se que a imunidade induzida pela infecção ou pela vacinação é mantida contra a B.1.1.7 [94]. Indivíduos vacinados com a BNT162b2 da Pfizer/BioNTech que já haviam sido infectados pela variante de SARS-CoV-2 de Wuhan apresentaram melhor resposta contra as variantes B.1.1.7 do que indivíduos sem histórico de infecção por SARS-CoV-2 que receberam a vacina [95]. As vacinas BNT16b2 (Pfizer - BioNtech), Moderna 1273 e ChadOx1 Astrazeneca tem efeito após 14 dias de aplicação da primeira dose. A vacina Moderna foi mais efetiva que BTN16B2, Pfizer, BioNtech e ChadOx1. A vacinação completa após 7 dias de aplicação aumentou a efetividade contra a variante. Os resultados obtidos sugerem que uma dose dessas vacinas promovem excelente proteção contra infecção assintomática e infecções severas causadas pela variante [96]. Os soros de participantes imunizados com a vacina mRNA-1273 COVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra variantes de SARS-CoV-2, incluindo variantes de preocupação (VOCs) e variantes de interesse (VOIs), em comparação com neutralização do vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Os resultados mostraram efeitos mínimos na neutralização contra a variante B.1.1.7 (Alfa) (redução de 1,2 vezes); outros VOCs, como B.1.351 (Beta, incluindo B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3), B.1.617.2 (Delta) e P.1 (Gama) mostraram neutralização reduzida variando de 2,1 a 8,4 vezes, embora todos tenham permanecido suscetíveis à neutralização sérica induzida pela vacina mRNA-1273 [97]. Foi avaliada a eficácia no mundo real da vacina de mRNA-1273 (Moderna) contra a B.1.1.7 (Alfa) no Qatar. O estudo demonstrou que a eficácia contra a B.1.1.7 foi de 88,1% (intervalo de confiança de 95% (IC): 83,7-91,5%)14 dias ou mais após a primeira dose e de 100% (IC de 95%: 91,8-100,0 %)14 dias ou mais após a segunda dose. A vacina

mRNA-1273 é altamente eficaz contra infecções B.1.1.7, sejam sintomáticas ou assintomáticas, e contra qualquer hospitalização e morte por Covid-19, mesmo após uma única dose [98]. Demonstrou-se que soros de vacinados com CoronaVac e indivíduos naturalmente infectados tiveram capacidade de neutralização reduzida contra as variantes B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta) e B.1.617.2 (Delta) em comparação com o vírus do tipo selvagem. Surpreendentemente, os títulos de neutralização contra as variantes alfa e beta foram comparáveis, mas a variante Delta parece ser significativamente mais refratária [99]. A efetividade da vacina BNTb162b2 (Pfizer) ou ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca) após uma dose reduziu para, em média, 30,7% (IC de 95%: 25,2 a 35,7%) entre sintomáticos infectados pela variante Alfa. Para a vacina BNTb162b, a efetividade das duas doses foi de 93,7% (IC de 95%: 91,6-95,3) contra sintomáticos infectados pela Alfa. Em relação à vacina ChAdOx1, o regime de duas doses demonstrou efetividade de 74,4% (IC de 95%: 68,4 a 79,4) contra a Alfa [100]. A análise de 106 estudos que avaliaram os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos por infecção ou vacinação contras as variantes de SARS-Cov-2 revelou que: B.1.351 (beta), P.1 (gama) e B.1.617.2 (delta) escapam da neutralização mediada por infecção natural, com médias de redução de 4,1, 1,8 e 3,2 vezes, respectivamente. Todavia, os títulos de neutralização contra B.1.1.7 diminuem ligeiramente (1,4 vezes) [101]. Um novo estudo demonstrou que vacinas baseadas na tecnologia de RNAm são capazes de induzir uma robusta resposta imune humoral e celular contra as VOCs Alfa, Beta e Delta, por até 6 meses após a imunização [102]. A imunização com a vacina mRNA-1273 produz anticorpos neutralizantes contra as variantes B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta - B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3) , P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) [103]. Anticorpos específicos (IgA) que agem contra a maioria das VOCs foram detectados no leite materno de lactantes vacinadas com as duas doses da BNT162b2. Entretanto, cerca de 4 a 6 semanas após a segunda dose, observasse uma redução significativa destes IgA no leite materno [104].

A vacina Sputnik V possui eficácia contra a B.1.1.7, mas não foi capaz de neutralizar a VOC B.1.351

[105]. No que tange à CoronaVac, embora a atividade neutralizante do soro de vacinados com as duas doses seja reduzida por um fator de 0,5 (IC: 0,3 – 0,7) contra o pseudovírus que mimetiza o perfil mutacional da proteína S da B.1.1.7, um estudo indica a manutenção de padrão do perfil de neutralização similar ao observado para o vírus original de Wuhan [106]. Por meio da análise do soro de 93 profissionais da saúde saudáveis coletado antes e depois de cada uma das duas doses da vacina CoronaVac, buscou-se avaliar a atividade dessa estratégia vacinal em relação às novas variantes circulantes B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429 e B.1.526. Todos os soros pré-vacinais apresentaram níveis indetectáveis de neutralização em relação a todas as variantes investigadas. Os soros pós-vacinais foram igualmente efetivos (82%) contra as variantes B.1.1.7, B.1.429 e o vírus ancestral [107]. A proteção conferida pela vacina Sputnik V aumenta ao longo de seis meses em decorrência da maturação de anticorpos, sendo efetiva inclusive contra as variantes de preocupação (alfa, beta, gama e delta) e de interesse (lambda) [108].

A suscetibilidade à neutralização dos soros de convalescentes e vacinados com as duas doses de vacinas baseadas em vírus inativado (BBIBP-CorV, da Sinopharm, e CoronaVac, da Sinovac) foram avaliadas contra o pseudovírus mimetizando a proteína S da B.1.1.7. O soro de convalescentes mostrou efeito similar ao observado contra o vírus ancestral de Wuhan. Para o soro de vacinados com a BBIBP-CorV (n=25), as amostras apresentaram perfil de neutralização similar ao observado no ensaio com vírus ancestral. Para os soros de vacinados com CoronaVac (n=25), foi observado redução no efeito neutralizador frente a B.1.1.7 por um fator de 0.5 (IC de 95%: 0.3-0.7) [106]. Um novo estudo apontou que a variante alfa pode escapar dos anticorpos neutralizantes produzidos pela vacinação com CoronaVac [109]. *A vacina CoronaVac foi comparada com a ChAdOx1, onde demonstrou-se que a CoronaVac induziu quantidade significativamente menor de anticorpos mensuráveis do que ChAdOx1 (23,1 da CoronaVac vs. 92,5 da chAdOx1)* [110].

A imunização intranasal com uma vacina multivalente com vetor adenoviral, administrada em dose única, fornece proteção robusta contra a variante B.1.1.7 [111]. Amostras de 76 pacientes que ficaram doentes de Covid-19 em Nova York, mesmo após a vacinação com BNT162b2 (Pfizer/Biontech) ou JNJ - 78436735 (Janssen) foram analisadas em relação ao genoma do SARS-COV-2. Não foi possível observar associação entre o tipo de vacina recebida e a eficácia contra a variante [112]

A duração da proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com HIV foi avaliada após as duas doses de ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) com intervalo de 4 a 6 semanas e foram acompanhados por 6 meses. Após 6 meses da vacinação, a maioria das respostas imunes mensuráveis foram maiores do que a linha de base pré-vacinação, mas com evidência de um declínio na imunidade humoral e mediada por células. Não houve, nenhuma diferença significativa em comparação com uma coorte de indivíduos não infectados pelo HIV vacinados [113].

4.2 Variante Beta, 501Y.V2, linhagem B.1.351

4.2.1 Identificação, distribuição e características

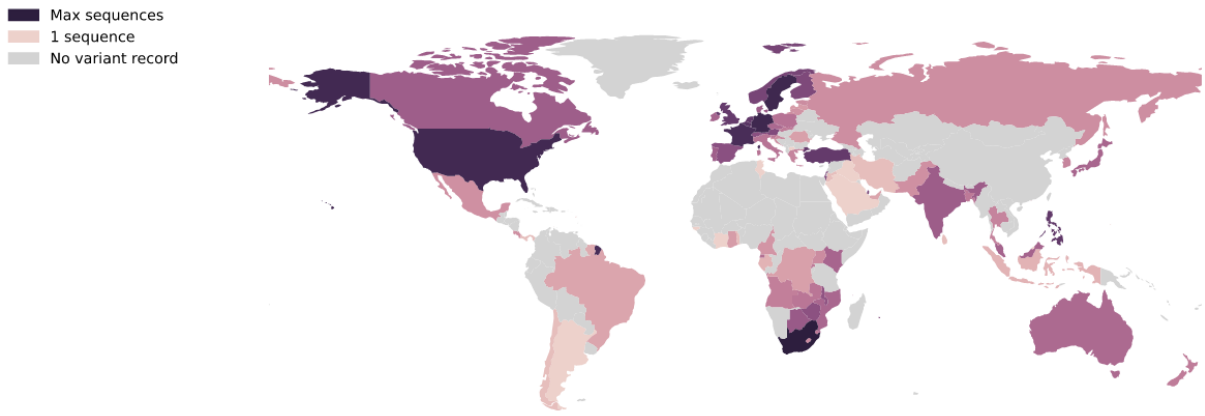

Figura 6: Distribuição mundial da linhagem B.1.351 (Fonte: [4]).

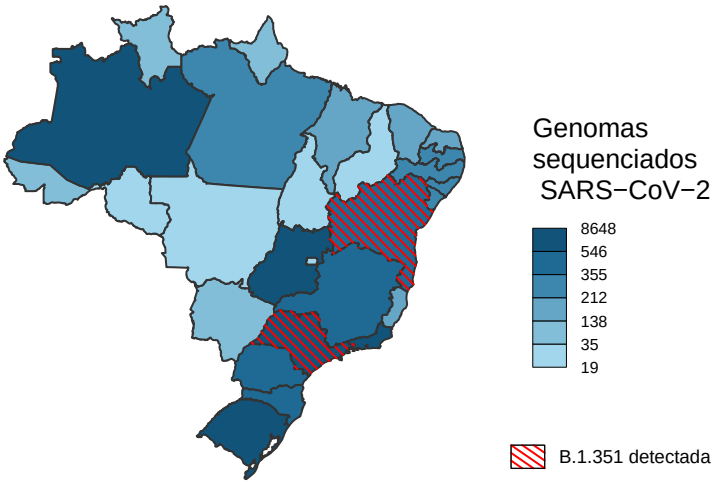

Figura 7: Distribuição da linhagem B.1.351 nas UF brasileiras incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5] e GISAID)

A variante Beta (β), também conhecida como linhagem B.1.351 ou VOC 20H/501Y.V2 [8,114] já foi identificada em 112 países e no Brasil em 2 UF brasileiras: Bahia e São Paulo (Figura 7).

4.2.2 Transmissibilidade

Um estudo identificou que a afinidade do RBD da B.1.351 à ECA2 é 4,62 vezes maior do que a estimada para o RBD de SARS-CoV-2 originário de Wuhan, sugerindo que a variante apresenta maior transmissibilidade. O mesmo estudo também sugere que as mutações relacionadas à maior afinidade sejam uma característica evolutiva convergente das variantes mais transmissíveis, visto que algumas também foram observadas na linhagem B.1.1.7 [28]. A linhagem B.1.351, ao contrário do observado com as linhagens ancestrais, é capaz de infectar e de se replicar em células de camundongos que expressam a ECA2. Ao conduzir experimentos in vivo, verificou-se que a B.1.351 é capaz de se replicar no interior de células do trato respiratório de camundongos. Apesar das altas cargas virais encontradas em pulmões de camundongos infectados, não foram conduzidos experimentos adicionais para avaliar as alterações patológicas e a transmissão entre hospedeiros ou para acompanhar a comorbidade no

ciclo de vida dos animais [115]. Foi demonstrado que as mutações N501Y, E484K e K417N aumentam a capacidade de propagação de SARS-CoV-2 por meio de duas estratégias: (i) ligação efetiva à ECA2 por meio de uma sinalização alostérica entre os elementos estruturais do RBD e (ii) redução da ligação de anticorpos produzidos por pacientes infectados/vacinados [116]. Análises de dinâmica molecular da variante B.1.351 sugerem que a região de alça da proteína RBD é mais flexível, se comparado com outras variantes de SARS-CoV-2, podendo este ser um fator que pode induzir maior estabilidade no complexo RBD e receptor ECA2, contribuindo para aumento da infectividade dessa variante [117]. O RBD da proteína S da variante foi comparado com o original detectado no vírus de Wuhan. Aquele apresenta afinidade 4,62 vezes maior que o da linhagem original ao ECA2 humano [118].

Foi investigado no Qatar, por meio de estudos de caso-controle, a ocorrência dos desfechos clínicos relativos à severidade das infecções pela variante Beta em comparação com a Alfa. A chance da doença progredir para o grau de severidade sem necessidade de UTI é de 1,24 vezes (IC 95%: 1,11-1,39), progressão da severidade da doença, sendo necessário internação em UTI, é de 1,49 vezes (IC 95%: 1,13-1,97) e, chance de evoluir para óbito é de 1,57 vezes (IC 95%: 1,03-2,43), em comparação com as infecções causadas pela variante Alfa [119].

4.2.3 Imunidade, reinfecção e vacinação

Um estudo observou que o soro convalescente de profissionais da saúde infectados pela B.1.351 continham, inicialmente, pelo menos um anticorpo neutralizante e uma certa atividade de proteção humoral. No entanto, em uma proporção significativa desses profissionais de saúde que apresentaram sintomas leves da Covid-19, não foi identificada atividade neutralizante no soro contra a B.1.351 após o período de 6 meses da infecção [120]. Apesar disso, outra análise sugere que os anticorpos desenvolvidos pós-infecção contra a variante B.1.351 são capazes de neutralizar a variante que estava

anteriormente em criculação, além de apresentar reatividade cruzada com outras VOCs, como é o caso da P.1. Esse fato indica que, possivelmente, as vacinas baseadas na proteína S da B.1.351 podem ser promissoras [121]. O soro de convalescentes (n = 69) e vacinados (n = 50) foi avaliado quanto à capacidade humoral de interação com a proteína S da B.1.351 e neutralização viral. A resposta de anticorpos contra essa VOC foi variável entre os indivíduos, com redução de 4-7 vezes em relação à linhagem ancestral (Wuhan). Adicionalmente, o soro de 39% dos convalescentes que tiveram sintomas leves da Covid-19 não foram capazes de neutralizar a B.1.351 [122]. Análises do soro de pacientes infectados há um ano (n=249) no surto de Wuhan mostraram que 79% mantiveram concentração elevada de imunoglobulina G (IgG) contra SARS-CoV-2, potencialmente neutralizando a linhagem ancestral. Entretanto, os soros apresentaram diferentes graus de potência neutralizante contra as VOCs. Foi observado redução da eficiência de neutralização de 30% contra B.1.351 em relação à linhagem ancestral [76]. Soro pós-vacinação com vacinas de mRNA obtiveram pequenas diminuições na neutralização contra B.1.526 e um neutralização intermediária para B.617.2. A redução foi mais forte contra uma subvariante de C.37, seguida por B.1.351 e B.1.1.7 com E484K. O C.37 está circulando atualmente em partes da América Latina e foi detectado na Alemanha, Estados Unidos e Israel. A redução em um ensaio de ligação que também incluiu P.1, B.1.617.1 (Kappa) e A.23.1 foi insignificante. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que as vacinas de mRNA SARS-CoV-2 podem permanecer eficazes contra essas variantes virais de preocupação / interesse [123]. Em ensaios com pseudovírus sintetizados para mimetizar a sequência da proteína S da variante Beta, observou-se que as mutações e K417N/E486K/N501Y reduzem muito pouco a capacidade de neutralização em soro de vacinados e individuos convalescentes. Entretanto, essa redução de neutralização não é observada no soro de indivíduos convalescentes que posteriormente foram vacinados [124].

Com relação à neutralização por anticorpos foi demonstrada uma redução de 5 a 10 vezes contra

a B.1.351 comparando com a linhagem anteriormente circulante com a mutação D614G. Pacientes que relataram sintomas mais severos demonstraram maior poder de neutralização em comparação aqueles com sintomas leves ou moderados de Covid-19 [80]. Experimentos demonstraram que os anticorpos produzidos por pacientes com infecção aguda (5 a 19 dias do início dos sintomas) conseguem interagir com o RBD da B.1.351, porém, com capacidade de neutralização viral reduzida. A análise de uma coorte longitudinal de 30 indivíduos convalescentes apontou para a redução dos títulos de anticorpos nos 8 meses após a infecção e uma diminuição modesta de suas capacidades neutralizantes (2,1 vezes) contra a B.1.351 [94]. Uma avaliação in vitro demonstrou que a potência de neutralização dos soros de 19 pacientes convalescentes sofreu uma redução de 4,6 vezes diante do pseudovírus que mimetiza as mutações no gene da proteína S da B.1.351. As mutações E484K e N501Y reduzem a capacidade de neutralização em 3,6 vezes em relação ao vírus original. O conjunto mutacional K471N/E484K/N501Y acarreta uma diminuição de 3,5 vezes na capacidade neutralizante de anticorpos de pacientes convalescentes [71]. Ao comparar o plasma de convalescentes infectados por B.1.351 e B.1 demonstrou-se um comprometimento de aproximadamente 8,4 a 15,1 vezes da capacidade de neutralização contra B.1.351. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, estimou uma redução de neutralização do soro de pós-infectados de 8,7 vezes (95% IC: 6,5-11,7) contra a B.1.351 [125]. Por outro lado, a resposta humoral provocada pela infecção por B.1.351 foi capaz de neutralizar outras linhagens de SARS-CoV-2 [126]. A análise de soro de 59 pacientes hospitalizados com COVID-19 revelou que apenas 58% das amostras neutralizam com eficiência um derivado de proteína S mimetizando as mutações presentes na variante Beta (B.1.351) [127].

As respostas das células T CD8+ de indivíduos convalescentes com Covid-19 reconhecem, aparentemente, as VOCs e outras linhagens recém identificadas, incluindo a B.1.351 [128,129]. As estratégias

de imunização voltadas para as células B podem ser menos eficazes para a variante B.1.351 do que as estratégias voltadas para as células T [130]. As vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e da Moderna (mRNA-1273) induzem uma intensa resposta das células T ao SARS-CoV-2 [78,79], sendo eficazes contra as variantes B.1.1.7 e B.1.351. É sugerido inclusive que pessoas convalescentes podem não precisar da segunda dose vacinal [131]. Entretanto, outro estudo aponta que a B.1.351 é mais resistente à neutralização por soro convalescente (cerca de 9,4 vezes) e ao soro de vacinados (10,3 a 12,4 vezes) com a mRNA-1273 (Moderna) ou BNT162b2 (Pfizer). Nesta avaliação, sugere-se que a B.1.351 e outras linhagens emergentes com mutações similares na proteína S podem vir a representar um desafio para a eficácia de algumas vacinas atualmente disponíveis no mercado [132,133]. A resposta imune humoral consequente das vacinações com BNT162b2 (Pfizer/BioNtech) ou mRNA-1273 (Moderna) foi avaliada em relação a pseudovírus com perfil mutacional de 10 diferentes variantes de SARS-CoV-2 em circulação global. Cinco pseudovírus contendo as mutações K417N/T, E484K e N501Y no RBD da proteína S, que estão presente na B.1.351, demonstram resistência à neutralização vacinal. Os resultados sugerem que um número pequeno de mutações pode mediar um escape potente às vacinas [134].

Em adultos vacinados com 2 doses da mRNA-1273 (Moderna) (n=19) foi observada redução significativa na concentração de IgG ligantes contra o RBD da B.1.351 em comparação ao RBD da variante B.1. Além disso, houve uma redução de 3,8 vezes na capacidade neutralizante dos anticorpos induzidos pela vacina da Moderna contra a B.1.351. Apesar disso, todos os indivíduos analisados retiveram a capacidade neutralizante contra esta VOC [94]. Em outros estudos que utilizaram o soro de vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) foi observada uma redução de 8,8 a 10 vezes na capacidade de neutralização do vírus análogo à linhagem B.1.351 em comparação à linhagem anteriormente circulante (WA 1/2020 D614G) [71,82]. Outro estudo também demonstrou que em pessoas sem histórico prévio de infecção pelo SARS-CoV-2, o regime de duas com vacina BNT162b2 foi eficaz contra VOC B.1.351 [85]. Uma

análise do perfil da resposta humoral utilizando soro de 19 franceses vacinados com a vacina da Pfizer demonstrou que a imunização contra a B.1.351 ocorre somente 1 semana após a aplicação da segunda dose, enquanto a neutralização da linhagem ancestral começa a ocorrer uma semana após a aplicação da primeira dose [135]. A eficácia da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) foi avaliada para as variantes B.1.1.7 e B.1.351 por meio de estudos de caso-controle com indivíduos infectados após a primeira ou 2 doses do imunizante. Os resultados sugerem que, de fato, a eficácia vacinal referente à infecção pelas novas variantes é menor, mas uma combinação da vacinação em massa com as duas doses (completa) aliada às intervenções não-farmacêuticas podem controlar e impedir o avanço da Covid-19 [136]. A vacina BNT162b2A apresenta uma eficácia de 95% no que tange ao desfecho referente à infecção. A vacinação produz respostas imunes diferentes da infecção em relação à dominância de anticorpos IgG sobre IgM e IgA, sendo que os IgGs em vacinados atingem níveis bastante similares aos observados em indivíduos severamente comprometidos pela COVID-19. Além disso, observou-se uma redução de reconhecimento por parte anticorpos em relação às variantes seguindo a sequência B.1.1.7, P.1 e B.1.351, sendo esta última a que apresenta menor reconhecimento por parte do sistema imune [137]. Diversos indivíduos convalescentes previamente infectados pelo SARS-CoV-2 ancestral não produzem resposta imunológica contra a variante B.1.351. Apesar disso, a avaliação de uma pequena coorte com 6 mulheres anteriormente infectadas pelo SARS-CoV-2 ancestral (sublinhagem B.1) demonstrou que uma dose da vacina BNT162b2 é capaz de estimular o aumento dos títulos de neutralização em até 228 vezes. Embora o estudo apresente limitação (número e gênero dos indivíduos), os resultados são promissores visto que os 6 participantes apresentaram resposta semelhante [138]. A vacina BNT162b2 foi eficaz contra as formas mais graves de infecções, apesar das variantes B.1.1.7 e B.1.351 serem predominantes no país [91]. A análise da resposta de anticorpos induzidos por vacina de mRNA revelou que em indivíduos saudáveis ou previamente infectados a produção de anticorpos neutralizantes

contra a variante B.1.351 é mais fraca do que contra as cepas de referência e a variante B.1.1.7 [139]. Vacinas de mRNA induzem uma robusta resposta imune humoral e celular, inclusive para as variantes de preocupação (alfa, beta e delta) por até 6 meses após a imunização [102].

Em relação à vacina Sputnik V, foi demonstrado que esta possui eficácia contra a B.1.1.7 mas não é capaz de neutralizar a B.1.351 [105]. A proteção conferida pela vacina Sputnik V aumenta ao longo de 6 meses em decorrência da maturação de anticorpos, sendo efetiva inclusive contra as VOCs Alfa, Beta, Gama e Delta e contra a VUI Lambda [108]. O regime de duas doses da vacina da ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) não demonstrou proteção contra casos leves e moderados de Covid-19 em pessoas infectadas pela B.1.351 [140]. Resultados sugerem que a atividade neutralizante dos soros de vacinados com as duas doses de CoronaVac (n=25) é reduzida por um fator de 0,3 (IC: 0,2 – 0,4) contra a B.1.351, ao comparar-se com a potência de neutralização observada contra o vírus de Wuhan [106]. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, observou redução de 240,2 vezes (95% IC: 124,0-465,6) na capacidade neutralizante de vacinas baseadas na plataforma de vetores não-replicantes, 4,6 vezes (95% IC: 4,0-5,2) em plataformas mRNA e 1,6 vezes (95% IC: 1,2-2,1) para plataformas baseadas em subunidades proteicas do vírus contra a B.1.351 [125]

Recentemente foram apresentados os resultados preliminares do teste de uma vacina de mRNA modificada para a variante B.1.351. Foi demonstrado que o uso do imunizante como reforço para pessoas previamente vacinadas aumenta a eficácia de neutralização do vírus original e das variantes B.1.351 e P1 [141]. Duas vacinas (ChAdOx1 nCoV-19 e NVX-CoV2373) foram avaliadas contra a variante B.1.351. Todavia, os dois estudos comparando a eficiência dos imunizantes apresentavam divergências metodológicas, o que dificultou a comparação entre os resultados obtidos. Desta forma, ChAdOx1 nCoV-19 não apresentou eficácia contra casos leves a moderados; casos severos não foram observados na análise. NVX-CoV2373 apresentou eficácia de 49,4% contra casos sintomáticos. Ad26.COV2.S

apresentou eficácia significativa contra casos moderados a severos (64%) e maior eficácia contra casos severos e críticos (81,7%). A vacina BNT162b2 apresentou total proteção contra quaisquer casos de COVID-19 [142]. Em decorrência das mutações no alvo molecular dos anticorpos neutralizadores, observou-se uma redução de 5 e 3,3 vezes na neutralização induzida pela vacina Ad26.COV2.S das variantes B.1.351 e P.1, respectivamente, em relação ao vírus ancestral. Entretanto, a resposta de anticorpos funcionais não-neutralizadores e das células T CD8+ e CD4+ foram altamente preservadas em relação às variantes de preocupação de SARS-CoV-2. Esse estudo envolveu testes conduzidos nos Estados Unidos, America Latina - incluindo o Brasil - e África do Sul, e mostraram grande eficácia contra sintomas clínicos moderados e severos decorrentes das variantes B.1.351, P.1 e P.2 [143]. A imunização intranasal com a vacina ChAd-SARS-CoV-2-S parece conferir, em camundongos, proteção contra as variantes B.1.351 [144]. A eficácia da vacina NVX-CoV2373 foi avaliada em indivíduos soronegativos para SARS-CoV-2, com idade entre 18 e 84 anos. Contra casos leves a moderados de COVID-19 a eficácia da vacina foi de 49,4%, sendo que 92,8% dos indivíduos foram acometidos pela variante B.1.351. A eficácia contra a variante B.1.351 foi de 51% [145]. Indivíduos não vacinados e que tiveram as formas leves de Covid-19 não demonstram, após 6 meses, atividade neutralizante contra essa VOC. Assim, reforça-se a recomendação de que indivíduos previamente infectados devem ser vacinados [84]. Soro de convalescentes que durante a primeira onda de Covid-19 no UK apresentaram um quadro mais grave da doença neutralizam a B.1.351 de maneira mais eficaz do que os indivíduos que tiveram sintomas leves [72]. O soro de convalescentes que haviam sido infectados antes de abril de 2020 (n=18) foi capaz de neutralizar o pseudovírus que mimetiza as mutações características da B.1.351, com pouca redução na potência (1,7 vezes), em comparação com a linhagem antestral. De modo similar, os anticorpos induzidos pela vacina Pfizer BNT162b2 neutralizaram a B.1.351 com redução de 3 vezes na titulação, efeito atribuído à mutação E484K [73]. A proteína S da variante está associada a redução da

eficiência das vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) [146]. A vacinação com duas doses de BNT162b2 mRNA induziu elevados níveis de anticorpos contra a proteína spike e anticorpos neutralizadores, os quais apresentaram boa reatividade cruzada contra as diferentes variantes. Embora em menor grau, a imunidade também foi observada em relação à variante B.1.351 [147]. A proteção contra infecção sintomática foi mais baixa para ChadOx1. Os resultados obtidos sugerem que uma dose dessas vacinas promovem excelente proteção contra infecção assintomática e infecções severas causadas pela variante [96]. Soro de uma dose única da vacina Ad26.COV2.SCOVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra as VOC de SARS-CoV-2. Todas as variantes testadas demonstraram suscetibilidade à neutralização induzida por Ad26.COV2.S. A redução mais notável foi observada para as variantes B.1.351 (Beta; 3,6 vezes) e P.1 (Gama; 3,4 vezes) que contêm mutações semelhantes no domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto apenas 1,6 vezes de redução foi observado para a variante B.1.617.2 (Delta) [148]. Os soros de participantes imunizados com a vacina mRNA-1273 COVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra variantes de SARS-CoV-2, incluindo VOCs e VOIs, em comparação com neutralização do vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Os resultados mostraram efeitos mínimos na neutralização contra a variante B.1.1.7 (Alfa) (redução de 1,2 vezes); outros VOCs, como B.1.351 (Beta, incluindo B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3), B.1.617.2 (Delta) e P.1 (Gama) mostraram neutralização reduzida variando de 2,1 a 8,4 vezes, embora todos tenham permanecido suscetíveis à neutralização sérica induzida por mRNA-1273 [97]. Foi avaliada a eficácia no mundo real da vacina de mRNA-1273 (Moderna) contra a B.1.315 (Beta) no Qatar. O estudo demonstrou que a eficácia contra a B.1.351 foi de 61,3% após a primeira dose (IC 95%: 56,5-65,5%) e 96,4% após a segunda dose (IC 95%: 91,9-98,7%). [98]. Indivíduos previamente infectados (convalescentes) ou não infectados que receberam vacinas de mRNA demonstram uma redução na capacidade de neutralização de anticorpos associada a mutações específicas: lE484K e N501Y/T (B.1.351 e P.1), L452R (B.1.617.2) e

E484K (sem N501Y/T). Embora ambos os grupos mantenham capacidade de neutralização contra todas as variantes, o plasma de indivíduos vacinados previamente infectados exibiu melhor capacidade geral de neutralização quando comparado ao plasma de indivíduos não infectados que também receberam duas doses de vacina [149]. Foi demonstrada uma redução da eficácia da vacina BNT162b2 associada à infecção pela variante B.1.351 [150]. A neutralização por anticorpos (IgG) aumenta na terceira semana após a segunda dose da vacina BNT162b. Entretanto, os níveis de neutralização são menores em indivíduos mais idosos e contra as variantes beta e delta [151].

Em uma coorte de 121 profissionais da saúde vacinados pela BNT162b2 mRNA, 23 indivíduos se recuperaram de sintomas leves de COVID-19 e apresentaram resposta com níveis altos de anticorpos funcionais e células T específicos para SARS-CoV-2 após a primeira dose. No entanto, a segunda dose foi necessária para que os anticorpos funcionais e a resposta imune celular atingissem níveis mais elevados. Os anticorpos induzidos pela vacinação resultaram em neutralização cruzada para ambas as VOCs investigadas no estudo, B.1.1.7 e B.1.351. Apesar disso, a capacidade neutralizadora contra B.1.351 foi consistentemente de 2 a 4 vezes menor do que a observada para o vírus homólogo. Ressalta-se que o estudo não constatou diferenças na ativação das células T CD4+ em resposta aos antígenos destas, indicando que as proteínas S das variantes B.1.1.7 e B.1.351 não escapam a imunidade mediada por essas células desencadeada pela proteína S ancestral. Assim, esse trabalho demonstra que algumas variantes parcialmente escapam a imunidade humoral induzida por SARS-CoV-2, mas a ativação de células T CD4+ S-específicas não é afetada pelas mutações presentes em nenhuma dessas duas variantes [152]. As respostas humoral e de células T foram avaliadas em pacientes infectados pela B.1.351 (n = 44). No geral, respostas das células T CD4 e CD8 são preservadas contra a B.1.351, possivelmente explicando que apesar da redução na resposta de anticorpos neutralizantes diversas vacinas protegem contra casos severos da Covid-19 causados por esta variante [153]. Uma coorte de

profissionais de saúde foi testada para verificar a resposta imune em decorrência da primeira dose da vacina AstraZeneca e após 3 semanas do reforço vacinal (com AstraZeneca ou Pfizer), tendo sido demonstrado que a segunda dose com a vacina da Pfizer induziu frequências mais altas de células T (CD4 e CD8) e títulos mais elevados de anticorpos neutralizantes contra a variante B.1.351 [81]. Embora a variante B.1.351 permaneça sensível aos componentes da imunidade inata, suas mutações aumentam a fusogenicidade viral e permitem a evasão de anticorpos [86]. A redução da eficácia da vacina BNT162B2 contra a variante B.1.351 varia de acordo com janela de tempo específica [136]. Ao analisar o efeito de infecção anterior com variantes ancestrais (D614G) ou B.1.351 (beta), após 28 dias da imunização com Ad26.COV2.S, constatou-se que o repertório de anticorpos foi moldado pela variante infectante. Todavia, a infecção anterior não foi necessária para a geração de respostas de células T. Portanto, a vacinação com Ad26.COV2.S, mesmo após 6 meses da infecção, pode resultar em proteção aumentada contra COVID-19 [154].

A análise da atividade neutralizante de soros obtidos de convalescentes e de indivíduos imunizados com as vacinas da Moderna (mRNA-1273) e da Novavax (NVX-COv2373) revelou que em relação a variante B.1.351, houve uma redução da neutralização de 9 a 14 vezes [155]. Os resultados de um ensaio de neutralização usando soro de 17 vacinados com as duas doses de BBV157 (Covaxin) mostram que, em comparação com a linhagem B.1, a taxa de redução dos títulos de anticorpos declina em 3 vezes (IC 95%: 2,6-3,6) para a variante Beta. Os autores alegam que essa redução não implica em perda de potência de neutralização dessa variante [156]. A imunização com a vacina mRNA-1273 produz anticorpos neutralizantes contra as variantes B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta - B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) [103].

A partir da investigação de 2 coortes de indivíduos vacinados com vacinas de mRNA, em que uma destas compreendia indivíduos sem prévia infecção por SARS-CoV-2 e a outra indivíduos recu-

perados da COVID-19, o estudo defende que a infecção prévia com esse vírus amplifica e modula a resposta das células B de memória. Como efeito da vacinação, as células B de pacientes recuperados expandiram a seletividade e a maturidade e compreenderam neutralizadores potentes contra VOCs. Por sua vez, a resposta de células B de memória em indivíduos sem prévia infecção foi muito menos pronunciada, mas apresentou alta afinidade contra várias VOCs e a potência neutralizadora contra B.1.351 foi mantida em um terço dos indivíduos [157]. Em Bangladesh, a administração de dose única de ChAdOx1 (Oxford-Astrazeneca) não evitou infecção por B.1.351 ou severidade da doença [**hassan_m_al-emran_genomic_analysis.Reforço?**] com vacinas de mRNA (1273 ou 1273.211) aumentam os títulos de neutralização contra as principais VOCs (B.1.351, P.1. e B.1.617.2) e VOIs [158].

A suscetibilidade à neutralização dos soros de convalescentes e vacinados com as duas doses de vacinas baseadas em vírus inativado (BBIBP-CorV, da Sinopharm, e CoronaVac, da Sinovac) foram avaliadas contra o pseudovírus mimetizando a proteína S da B.1.351. O soro de convalescentes mostrou perda de potência por um fator de 0.5 (IC de 95%: 0.4-0.7) contra o pseudovírus da B.1.351 em comparação com o vírus ancestral. Para o soro de vacinados com BBIBP-CorV (n=25), 20 amostras apresentaram completa ou parcial potência de neutralização em comparação com a neutralização do vírus ancestral. Para os soros de vacinados com CoronaVac (n=25), foi observado redução no efeito neutralizador da B.1.351 por um fator de 0.3 (IC de 95%: 0.2-0.4) [106]. A resposta imune humoral foi detectada contra a variante em pessoas vacinadas com CoronaVac, 86 potentes anticorpos neutralizantes foram identificados por sequenciamento de células mononucleares de sangue periférico [159]. A atividade neutralizante do soro de vacinados com Sputnik V (n=12) demonstrou redução média de 6,1x contra a variante Beta [160].

A análise de 106 estudos que avaliaram os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos por infecção ou vacinação contras as variantes de SARS-Cov-2 revelou que: B.1.351 (beta), P.1 (gama) e

B.1.617.2 (delta) escapam da neutralização mediada por infecção natural, com médias de redução de 4,1, 1,8 e 3,2 vezes, respectivamente. O soro dos vacinados também demonstrou reduções significativas na neutralização de B.1.351: 7,1, 4,1 e 2,5 vezes nas plataformas de vetor não replicante, de mRNA e de subunidade de proteína, respectivamente. Os níveis de anticorpos neutralizantes induzidos por vacinas de mRNA contra variantes do SARS-CoV-2 foram semelhantes, ou superiores, quando comparados aos dos indivíduos naturalmente infectados [101]. A imunização intranasal com uma vacina multivalente com vetor adenoviral, administrada em dose única, fornece proteção robusta contra a variante B.1.351 [111]. Ao avaliar o impacto de variantes de SARS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429, B.1.526 e B.1.617.2) na resposta imune induzida pela vacina mRNA-1273 constatou-se que B.1.351 (beta) teve o menor reconhecimento por anticorpos [161].

Análises dos anticorpos neutralizantes produzidos por convalescentes de Covid-19 indicam que apesar dos títulos decrescerem com o tempo, a maturação dos anticorpos potencializa seu efeito neutralizador sobre as VOCs, incluindo a B.1.351. Esse fato sugere que o declínio nos títulos dos anticorpos pode não refletir no declínio da proteção [162]. A análise da resposta imune de uma coorte vacinada do Reino Unido e de indivíduos que se recuperam de uma infecção natural (início de 2020) demonstrou que o potencial de neutralização contra a variante B.1.351 é reduzido, quando decorrente de infecção ou de primeira dose de vacina do que proveniente de uma segunda dose. Ressalta-se que respostas de células T são geradas após duas doses de imunizante, assim, a vacinação é necessária para gerar respostas imunes de alta potência para proteger contra variantes [163]. Resultados sugerem que o SARS-CoV-2 está divergindo em fenótipos sorológicos, quando comparadas ao vírus ancestral as variantes beta e delta. Assim, vacinas desenvolvidas para uma variante específica podem não impedir infecções por outras variantes [164].

Analisando-se o soro de 68 indivíduos holandeses após quatro semanas de vacinação homóloga

completa com BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 ou Ad26.COV2.S, observou-se uma redução de neutralização de VOCs em relação ao vírus selvagem em todos os grupos vacinais. A maior redução, no entanto, foi em relação à variante beta [165]. A duração da proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com HIV foi avaliada após as duas doses de ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) com intervalo de 4-6 semanas e foram acompanhados por 6 meses. Após 6 meses da vacinação, a maioria das respostas imunes mensuráveis foram maiores do que a linha de base pré-vacinação, mas com evidência de um declínio na imunidade humoral e mediada por células. Não houve, nenhuma diferença significativa em comparação com uma coorte de indivíduos não infectados pelo HIV vacinados [113]. *Em pacientes imunocomprometidos com lúpus eritematoso sistêmico com esquema vacinal completo com a BNT162b2 foi observou-se uma redução da neutralização contra as VOCs, sendo que a resposta mais prejudicada foi contra a variante Beta. Além disso, alguns pacientes apresentaram resposta celular baixa ou nula, correlacionada com o uso dos medicamentos imunossupressores, conferindo a estes indivíduos a necessidade de acompanhamento constante e, caso necessário, a aplicação de uma terceira dose* [166].

4.3 Variante Gama, P.1, linhagem B.1.1.28.1

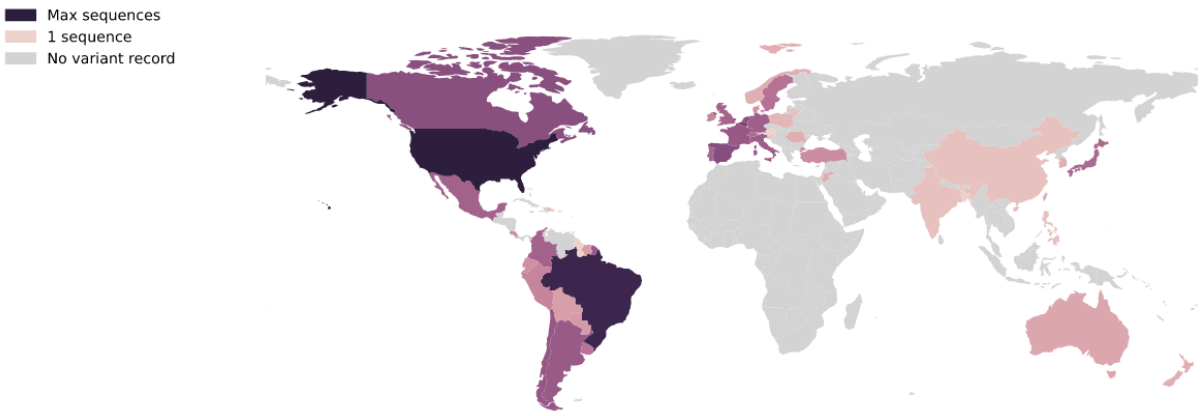

Figura 8: Distribuição mundial da linhagem B.1.1.28.1 (P.1) (Fonte: [4]).

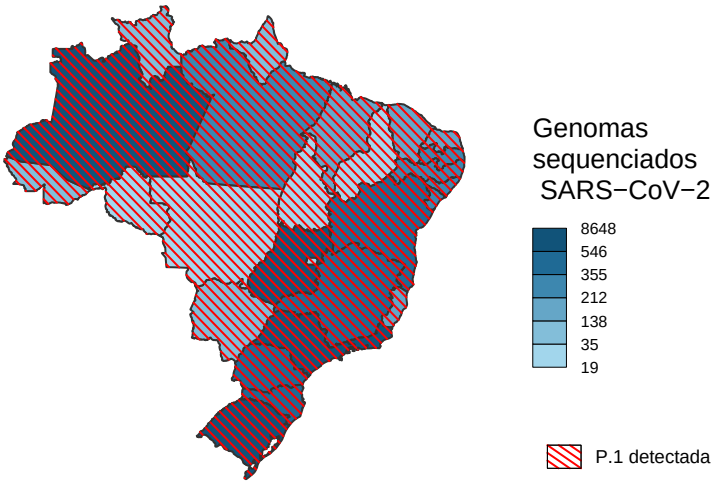

Figura 9: Distribuição da linhagem P.1 nas UF brasileiras incluindo o DF (Fonte: Genomahcov - Fiocruz [5] e GISAID)

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 [167,168]. Na mesma data, a nova variante, denominada de P.1, linhagem B.1.1.28.1, foi identificada como circulante no estado do Amazonas desde outubro de 2020 [169].

A VOC Gama (γ) ou P.1. está em circulação em 71 países [4]. Até o presente momento, a variante foi identificada circulando em 27 UF brasileiras: Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul.

4.3.1 Transmissibilidade

Resultados de simulações computacionais mostram que a mutação E484K presente na P.1 reduz significativamente a afinidade de anticorpos neutralizantes ao RBD viral e aumenta a afinidade à ECA2 nas células do hospedeiro. Estes resultados sugerem que a mutação E484K possui o potencial de

conferir a VOC P.1 características de aumento de transmissibilidade e de diminuição da resposta de defesa imunológica do hospedeiro [170]. Utilizando pseudovírus expressando o conjunto de mutações E484K, K417N, e N501Y para assemelhar-se ao RBD da VOC P.1, foi possível demonstrar que a afinidade do RBD mutante com ECA2 é 2 vezes maior em comparação com o vírus original. O estudo também sugere neutralização reduzida por anticorpos contidos no soro de camundongos imunizados com o RBD viral original de Wuhan e em pacientes convalescentes [171]. *Foi demonstrado que a mutação Q677H presente nas variantes B.1.1.7, B.1.351 e P1 aumenta a infectividade viral e confere resistência a anticorpos neutralizantes* [172]. A VOC P.1, ao contrário do observado com as linhagens ancestrais, é capaz de infectar e de se replicar em células de camundongos que expressam o receptor ECA2. Apesar das altas cargas virais no pulmão dos camundongos infectados com a VOC P.1, experimentos adicionais para avaliar as alterações patológicas, se há transmissão entre hospedeiros ou se há acompanhamento da comorbidade no ciclo de vida dos animais não foram conduzidos [115]. A proteína S do SARS-CoV-2 é clivada em duas regiões distintas, S1/S2 e S2', por proteases diferentes antes do processo de fusão das membranas e entrada na célula do hospedeiro. Logo, polimorfismos na proteína S podem afetar a clivagem, transmissão viral e patogênese do vírus. A mutação S:665Y, presente na variante Gama, é selecionada, isto é, se torna dominante em modelos in vivo (visons) e ensaios in vitro [173].

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

a conformação da proteína S perturbando a ligação de anticorpos neutralizantes nessa região. Os dados sugerem que essas deleções no NTD podem representar um possível mecanismo de evolução das variantes em circulação no Brasil, como a P.1 e a P.2, para escaparem de anticorpos neutralizantes [174]. As mutações nas proteínas S e do nucleocapsídeo estão associadas à alta transmissibilidade de P1 [39].

Um estudo evidenciou que a P.1 não foi capaz de superar a predominância da circulação da B.1.1.7 na Itália, mesmo após um mês de sua introdução no país. Assim, supõe-se que P.1 tenha uma taxa de transmissibilidade menor que B.1.1.7, independentemente de sua capacidade de reinfectar indivíduos previamente infectados por linhagens anteriores [22].

A pandemia de SARS-CoV-2 no estado do Paraná caracteriza-se pela predominância da variante P.1, como altas frequências da linhagem P.1-like-II e com uma nova mutação identificada na proteína S (E661D). Os esforços de vigilância epidemiológica e genômica devem ser continuados para desvendar a relevância biológica das novas mutações detectadas na variante P.1 no Paraná [175]. Uma análise genômica retrospectiva da pandemia de SARS-CoV-2 no estado do Rio de Janeiro, Brasil, relatou o surgimento e a disseminação de duas novas variantes (P.5 e P.1.2) [176].

De junho de 2020 a fevereiro de 2021, a mediana de idade dos pacientes internados na UTI diminuiu de 66 para 58 anos ($p<0,05$), acompanhada por um aumento na proporção de pacientes sem comorbidades (15,32% vs 32,20%, $p <0,0001$). A análise de sequenciamento detectou a linhagem Gamma em todos os 12 pacientes da UTI amostrados em fevereiro de 2021. Os resultados demonstraram um aumento na proporção de adultos jovens sem comorbidades com doença grave durante a segunda onda da Covid-19 (fevereiro de 2021), logo após a confirmação da circulação Gama local [177].

Observa-se um aumento acentuado na prevalência relativa da circulação de variantes Gamma plus (P.1 +) no Amazonas no período de março a julho de 2021. A transmissão endêmica contínua de

SARS-CoV-2 no Amazonas é impulsionada pela disseminação de novas sub-linhagens Gamma / P.1, o que demonstra que a Gamma plus é mais transmissíveis, embora não mais eficiente para escapar da imunidade induzida pela vacina do que o VOC parental (Gamma) [178].

Na Guiana Francesa, um surto de COVID-19 entre funcionários de uma mina de ouro foi ocasionado pela variante gama (P.1). Dos indivíduos infectados, 87% apresentaram-se sintomáticos (sem formas graves). No que se refere à vacinação, 60% dos indivíduos imunizados foram infectados, enquanto entre os não imunizados, e sem histórico de infecção, a taxa foi de 75% [179].

4.3.2 Severidade e manifestações clínicas

Uma análise preliminar com dados de saúde do estado do Paraná indica que as taxas de mortalidade triplicaram em jovens com idade entre 20 e 29 anos e dobraram em adultos na faixa etária de 30 a 59 anos após o surgimento e disseminação da variante P.1 no Brasil [180].

No estado do Rio Grande do Sul foi demonstrado um aumento na proporção de jovens e pessoas sem doenças prévias entre os casos graves e óbitos de Covid-19 após a identificação da transmissão local da variante P.1. Dessa forma, sugere-se que essa variante apresente mudanças relacionadas à patogenicidade e virulência [181].

No Brasil, a taxa de letalidade entre pacientes obstétricas aumentou nos três primeiros meses de 2021 em comparação com 2020 (15,6% vs 7,4%). Sugere-se que a diferença observada pode estar relacionada à circulação de variantes genéticas mais agressivas no país, tal como a P.1 que foi identificada no início de 2021 [182]. Por meio de estudo de associação de variações genéticas (GWAS) com dados do GISAID, foram identificadas mutações no genoma de SARS-CoV-2 com potencial impacto na mortalidade. Observou-se que a mutação V1176F localizada na subunidade S2 da proteína S, recorrente na linhagem Gama (P.1), apresentou significância estatística com aumento na taxa de mortalidade

[183]. A caracterização comparativa entre VOC P.1 e variante da linhagem ancestral (contendo mutações S614D ou S614G na proteína S) em animal modelo para estudo de SARS-CoV-2 (hamster), mostrou que a VOC apresenta habilidades replicativas e patogenicidade similar à linhagem ancestral [184]. As variantes alfa e gama demonstram maiores riscos relativos de hospitalização em comparação com o vírus do tipo selvagem: acima de 1,4 (sem variação por idade) e maior que 2 (indivíduos com 20-39 anos), respectivamente [66].

Dentre os 27,814 casos reportados no estado de Washington (EUA), 23,170 (83.3%) foram sequenciados. Destes, 726 casos foram referentes a hospitalizações, sendo as variantes Gamma, Beta, Delta e Alfa, respectivamente, as relacionadas a maiores riscos de internações. Observou-se, também, que a vacinação reduz substancialmente o risco de internações [185]. A idade é o principal fator de risco para a mortalidade decorrente de uma infecção por SARS-CoV-2 [186].

4.3.3 Imunidade, infecção e vacinação

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 [38,187].

As linhagens B.1.1.28.1 e B.1.351 apresentam menor potencial de neutralização por soro de indivíduos convalescentes ou vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) [188,189]. A análise do potencial neutralizante do soro de 48 indivíduos vacinados com uma ou duas doses da BNT162b2 (Pfizer) ou da mRNA-2173 (Moderna) contra pseudovírus preparados para assemelhar-se as principais VOCs de SARS-CoV-2 demonstrou que a capacidade de neutralização contra a VOC P.1 é reduzida em torno de 15,1 vezes, em relação ao observado para o vírus original [190]. Os plasmas de indivíduos vacinados com a CoronaVac (n=08) não foram capazes de neutralizar a VOC P.1, visto que o ensaio de neutralização

foi abaixo do limite detectável. Todavia, os resultados não apresentam suporte estatístico devido ao pequeno tamanho amostral. Cabe destacar que os anticorpos neutralizantes não são os únicos fatores que contribuem para a resposta imunológica da CoronaVac, visto que existe também um importante papel dos componentes que fazem parte da resposta celular [191]. A variante gama pode escapar dos anticorpos neutralizantes produzidos pela vacinação com CoronaVac [109].

A análise de plasma convalescente de 19 pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, entre maio e agosto de 2020, demonstrou que a capacidade de neutralizar a VOC P.1 é reduzida em, aproximadamente, 6 vezes em comparação a linhagem B (linhagem circulante predominante à época na cidade de Manaus). Assim, os dados sugerem que a VOC P.1 é capaz de evadir anticorpos de pessoas que foram infectadas por outras linhagens do SARS-CoV-2, abrindo a possibilidade de ocorrência de casos de reinfecção [191,192]. Relatos indicam que a P.1, não é apenas refratária a múltiplos anticorpos monoclonais neutralizantes, mas também mais resistente à neutralização por plasma convalescente (6,5 vezes) e soro de vacinados (2,2-2,8 vezes). Esse dado indica que a VOC P.1 ameaça as terapias atuais com anticorpos, mas não a eficácia protetora das vacinas disponíveis [170]. A análise do plasma de 34 pacientes convalescentes pós-infecção com linhagem de SARS-CoV-2 similar à linhagem original de Wuhan, revelou que a potência de neutralização dos anticorpos naturalmente produzidos contra a P.1 é reduzida, em média, 3,1 vezes em relação ao vírus ancestral. Essa potência de neutralização é similar em experimentos com a B.1.1.7 e consideravelmente menor do que a redução de 13,3 vezes observada para linhagem B.1.351 [193]. Análises do soro de pacientes infectados há um ano (n=249) no surto de Wuhan mostraram que 79% mantiveram concentração elevada de imunoglobulina G (IgG) contra SARS-CoV-2, potencialmente neutralizando a linhagem ancestral. Entretanto, os soros apresentaram diferentes graus de potência neutralizante contra as VOCs. Foi observado redução da eficiência de neutralização de 17% contra P.1 em relação à linhagem ancestral [76].

Com o intuito de avaliar o impacto das mutações na proteína S na capacidade de neutralização de anticorpos, um estudo in vitro estimou a redução de 2,5 vezes na potência de neutralização do soro de 19 pacientes convalescentes contra o pseudovírus com o gene da proteína S da VOC P.1 [71]. 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) [71]. Duas doses da vacina da Pfizer-BioNTech (BNT16b2) produzem anticorpos neutralizantes suficientes para inativar a VOC P.1, apesar da potência de neutralização ser reduzida em 2,6 vezes ao comparar com linhagem similar à isolada de Wuhan. Em relação à vacina fabricada por Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), observou-se diminuição de cerca de 2,9 vezes na potência de neutralização dos anticorpos contra a P.1, consideravelmente melhor do que a redução de 9 vezes observada contra a B.1.351. A neutralização da VOC P.1 pelos soros de vacinados foi menos impactada que a neutralização da B.1.351, sugerindo que as vacinas desenvolvidas a partir do SARS-CoV-2 original de Wuhan possivelmente são eficazes contra a VOC P.1 [193]. Com relação à proteção contra P.1, a vacina BNT16262 (Pfizer/BioNTech) apresenta bons resultados em indivíduos com histórico prévio à vacinação de infecção por SARS-CoV-2 [194]. Uma revisão sistemática de 56 estudos, totalizando 2.483 indivíduos entre convalescentes e vacinados, avaliou a extensão da resposta induzida por anticorpos neutralizantes contra as VOCs em circulação. Comparando com a linhagem B, foi estimada uma redução de neutralização do soro de convalescentes de 5,0 vezes (95% IC: 4,0-6,2) contra a P.1. Em relação à neutralização induzida pelo soro de vacinados, foi observada redução de 5,9 vezes (95% IC: 3,7-9,3) na capacidade neutralizante de vacinas baseadas na inativação viral e 1,5 vezes (95% IC: 3,7-9,3) em plataformas fundamentadas em mRNA [125]. A variante P.1 apresenta resistência à neutralização por diversos anticorpos monoclonais, bem como resistência 6,5 vezes maior por plasma convalescente e de 2,2 a 2,8 vezes maior por soro vacinal.

No entanto, a redução da eficácia da atividade neutralizadora do plasma convalescente e do soro vacinal contra essa variante não é tão alta quanto à observada contra a VOC B.1.351 [195]. A potência dos anticorpos de vacinados e convalescentes é reduzida, cerca de 3,1-4 vezes, contra a proteína S da P.1 em relação à linhagem de Wuhan. Apesar disso, foi demonstrado que a neutralização viral é menos impactada, com redução de potência entre 2,0-3,8 vezes contra esta VOC [122]. Uma coorte de profissionais de saúde foi testada para verificar a resposta imune em decorrência da primeira dose da vacina AstraZeneca e após 3 semanas do reforço vacinal (com AstraZeneca ou Pfizer), tendo sido demonstrado que a segunda dose com a vacina da Pfizer induziu frequências mais altas de células T (CD4 e CD8) e títulos mais elevados de anticorpos neutralizantes contra a P.1 [81]. Soros de pacientes que receberam uma dose única da vacina Ad26.COV2.SCOVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra as VOC de SARS-CoV-2. Todas as variantes testadas demonstraram suscetibilidade à neutralização induzida por Ad26.COV2.S. A redução mais notável foi observada para as variantes B.1.351 (Beta; 3,6 vezes) e P.1 (Gama; 3,4 vezes) que contêm mutações semelhantes no domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto apenas 1,6 vezes de redução foi observado para a variante B.1.617.2 (Delta). [148]. Os soros de participantes imunizados com a vacina mRNA-1273 COVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra variantes de SARS-CoV-2, incluindo variantes de preocupação (VOCs) e variantes de interesse (VOIs), em comparação com neutralização do vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Os resultados mostraram efeitos mínimos na neutralização contra a variante B.1.1.7 (Alfa) (redução de 1,2 vezes); outros VOCs, como B.1.351 (Beta, incluindo B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3), B.1.617.2 (Delta) e P.1 (Gama) mostraram neutralização reduzida variando de 2,1 a 8,4 vezes, embora todos tenham permanecido suscetíveis à neutralização sérica induzida por mRNA-1273 [97]. Em ensaios com pseudovírus sintetizados para mimetizar a sequência da proteína S da variante Gama, observou-se que as mutações K417T/E486K/N501Y reduzem muito pouco a capacidade de neutralização em soro de

indivíduos vacinados e convalescentes. Entretanto, essa redução de neutralização não é observada em anticorpos de indivíduos convalescentes que tforam posteriormente vacinados [124].

Dados sugerem que a reinfecção por P.1 é comum e mais frequente [196].

A variante pode estar relacionada com maior taxa de reinfecção, transmissibilidade baseado em dados de vigilância genômica e múltiplos passos diagnósticos. Os dados obtidos reforçam a necessidade e importância do sistema de vigilância no país [197]. Uma única dose das vacinas de mRNA (Pfizer-BioNTech e Moderna) é potencialmente capaz de reduzir em mais de 66% o risco de infecção por SARS-CoV-2 em adultos de ao menos 70 anos, com mínima redução de eficácia em relação às variantes B.1.1.7 e P.1. Tendo em vista essa proteção substancial contra a COVID-19 em idosos decorrente da administração de apenas uma dose dessas vacinas, os autores de um estudo sugerem a possibilidade da omissão da segunda dose em situações nas quais a vacina é escassa [198]. A análise da resposta de anticorpos induzidos por vacina de mRNA revelou que em indivíduos saudáveis ou previamente infectados a produção de anticorpos neutralizantes contra a variante P1 é mais fraca do que contra as cepas de referência e a variante B.1.1.7 [139]. Estratégias de imunização utilizando duas doses de BioNTech/Pfizer's BNT162b2 (BTN/BTN) ou a primeira dose de ChAdOx1-nCov-19 e segunda dose de BioNTech/Pfizer's BNT162b2 (ChAd/BTN) revelaram o desenvolvimento de níveis similares de anticorpos neutralizadores após 2-3 semanas da completa vacinação. BNT162b2 induziu frequências de células T CD4+ e CD8+ spike-específicas significativamente mais altas do que as observadas como resultado na utilização exclusiva de ChAdOx1, bem como altas concentrações de anticorpos neutralizadores contra as variantes B.1.1.7, B.1.351 e P.1 [199].

Ensaios clínicos demonstraram alta eficácia das vacinas SARS-CoV-2 baseadas em mRNA em adultos mais velhos. Análise aprofundada da imunidade humoral e celular contra o vírus inicial da pandemia foi isolado e comparado com a P.1. (Gama) e B.1.617.2 (Delta), bem como para B.1.595 com

a mutação E484Q na região da proteína S, em coorte de indivíduos com idade <55 e maiores que 65 de receptores de vacinas baseadas na tecnologia de mRNA. Conforme relatado, a imunidade robusta exigiu a segunda dose da vacina. Indivíduos mais velhos exibiram uma redução de 3-5x (mas não uma perda completa) nos anticorpos neutralizantes contra P.1. (Gama) e B.1.595 no pico da resposta reforçada. No entanto, vacinados idosos manifestam imunidade celular robusta contra o virus inicial de SARS-CoV-2 e variantes mais recentes, que permaneceram estatisticamente comparáveis ao grupo adulto [200]. Reforço com vacinas de mRNA (1273 ou 1273.211) aumentam os títulos de neutralização contra as principais VOCs (B.1.351, P.1. e B.1.617.2) e VOIs [158].

Para estimar a eficácia da vacina ChAdOx1 em adultos com 60 anos ou mais durante uma epidemia associada à variante gama no estado de São Paulo, Brasil, entre 17 de janeiro e 2 de julho de 2021, 61.164 indivíduos foram selecionados em pares de caso-controle pareados. Começando 28 dias após a primeira dose, a eficácia ajustada de uma dose única de ChAdOx1 foi de 33,4% (IC de 95%, 26,4 a 39,7) contra Covid-19, 55,1% (IC de 95%, 46,6 a 62,2) contra hospitalização e 61,8% (IC de 95%, 48,9 a 71,4) contra a morte. Começando 14 dias após a segunda dose, a eficácia ajustada do esquema de duas doses foi de 77,9% (IC de 95%, 69,2 a 84,2) contra Covid-19, 87,6% (IC de 95%, 78,2 a 92,9) contra hospitalização e 93,6 % (IC de 95%, 81,9 a 97,7) contra mortalidade [201]. Múltiplas exposições à proteína spike SARS-CoV-2 no contexto de um reforço atrasado, Pfizer-BioNTech BTN162b2, expandem a amplitude de neutralização da resposta do anticorpo às variantes SARS-CoV-2 resistentes à neutralização. Isso sugere que reforços adicionais de vacinas podem ser benéficos para melhorar as respostas imunológicas contra futuras variantes de SARS-CoV-2 preocupantes [202]. A resposta sorológica e celular em 100 indivíduos idosos de 80 a 96 anos com duas semanas de vacinação completa com a BNT162b2 revelou intensa atividade de anticorpos de resposta S-específicos e 63% dos indivíduos também apresentaram células T S-específicas. Adicionalmente, o soro pós-vacinal dos idosos analisados apresentou atividade

neutralizadora contra a variante P.1 [186].

Análises dos anticorpos neutralizantes produzidos por convalescentes de Covid-19 indicam que apesar dos títulos decrescerem com o tempo, a maturação dos anticorpos potencializa seu efeito neutralizador sobre as VOCs, incluindo a P.1. Esse fato sugere que o declínio nos títulos dos anticorpos pode não refletir no declínio da proteção [162].

A proteção conferida pela vacina Sputnik V aumenta ao longo de 6 meses em decorrência da maturação de anticorpos, sendo efetiva inclusive contra as VOCs Alfa, Beta, Gama e Delta) e contra a VUI Lambda [108].

4.4 Variantes da linhagem B.1.617

Detectada na Índia em dezembro de 2020, a linhagem B.1.617 ramifica-se em três diferentes linhagens – B.1.617.1, B.1.617.2 e B.1.617.3 - devido ao distinto perfil mutacional apresentado por cada linhagem individual. Em 11 de maio de 2021, a linhagem B.1.617 foi classificada como VOC pela OMS. Das linhagens individuais, a agência de saúde do Reino Unido (PHE) classificou somente a B.1.617.2 como VOC. Já o Centro de Prevenção e Controle de Doenças Europeu (ECDC) mantem a classificação de todas as linhagens individuais como VUIs [203].

A linhagem individual B.1.617.1 ou variante Kappa (κ) alcançou seu ápice no final de março de 2021 antes de começar seu declínio em abril de 2021 [203]. Encontra-se circulante em 54 países [4]. Até o presente momento, a B.1.617.1 não foi identificada circulando em UF brasileiras.

A linhagem individual B.1.617.2 ou variante Delta (δ) se tornou a variante dominante no Índia em meados de abril de 2021. Após o aumento repentino dessa variante no Reino Unido e nos países vizinhos à Índia, a B.1.617.2 foi considerada uma VOC pelo governo britânico [204]. Essa linhagem possui em sua proteína S as mutações T19R, Δ 157-158, L452R, T478K, D614G, P681R e D950N, além de outras mutações

que incluem: P314L na ORF1b; D63G, D377Y e R203M na proteína N; S26L na ORF3a; I82T na proteína M e T120I na ORF7a [205]. A mutação L452R é associada ao aumento na transmissibilidade e redução no potencial de neutralização do soro de pacientes convalescentes, sendo também identificada na variante B.1.429 emergente na Califórnia e outras VUIs [31,206]. *A B.1.617.2 encontra-se circulante em 152 países [4]. Até o presente momento, a B.1.617.2 foi identificada em Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul.* Inicialmente, a Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão identificou a B.1.617.2 em tripulantes estrangeiros de um navio internacional ancorado na costa desta localidade. Posteriormente, a mesma variante foi identificada pelo Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em um morador de Campos dos Goytacazes, RJ, de 32 anos, que desembarcou no Aeroporto Internacional de Guarulhos, no dia 22 de maio, vindo da Índia.

A linhagem individual B.1.617.3 foi detectada em fevereiro de 2021 na Índia e, atualmente, permanece como uma variante de baixa frequência de circulação [203]. A B.1.617.3 encontra-se circulante em 7 países [4]. Até o presente momento, a B.1.617.3 não foi identificada circulando em território brasileiro.

4.4.1 Transmissibilidade

No Japão a frequência da variante delta (B.1.617) deve superar a da variante alfa (B.1.1.7) por volta de 12 de julho de 2021 [207]. A análise de genomas casos índices revelaram a deleção de 17 nucleotídeos na ORF da variante levando a produção de peptídeos truncados. Essa deleção foi associada a rápido espalhamento da variante no país [208].

4.4.1.1 Linhagem individual B.1.617.2 ou variante Delta O PHE estima que a B.1.617.2 é, ao menos, tão transmissível quanto a B.1.1.7, apesar da necessidade de mais análises para corroborar essa observação [203]. O aumento de infecções por SARS-CoV-2 em Delhi, na Índia, pode ser explicado pela introdução da B.1.617.2, com prováveis propriedades de: (a) evasão imunológica; (b) imunidade neutralizante insuficiente, apesar da alta soropositividade; e (c) comportamento social que promoveu a transmissão [209]. A partir da análise genômica de sequencias virais advindas de pacientes no UK entre 20 de março e 22 de maio de 2021, realizou-se uma estimativa bruta dos números de reprodução efetiva relacionados às variantes B.1.1.7 e B.1.617.2. Comparações da reprodutibilidade da variante B.1.617.2 com a reprodutibilidade estimada da variante B.1.1.7 sugerem que a primeira apresenta transmissibilidade maior e grande potencial para se tornar a variante predominante em circulação no UK [210]. A variante delta está associada a maiores cargas virais infecciosas e níveis reduzidos de IgG no trato respiratório superior [211,212]. *De forma geral, a variante Delta é de 37% a 163% mais transmissível que a variante Alfa, de acordo com estudo conduzido em diversos estados dos EUA* [213].

Amostras clínicas de pacientes infectados com a variante delta apresentam níveis mais elevados de RNA viral. A infecciosidade superior dessa variante, quando comparada à alfa, poderia explicar o aumento de sua propagação [214]. *Os pacientes infectados com a variante delta possuem uma carga viral maior, o que pode contribuir para a sua maior transmissibilidade em humanos. Essa variante não afeta os desfechos relacionados à doença, entretanto, idade avançada e presença de comorbidades aumentam a taxa de mortalidade* [215]. *Além disso, a existência simultânea das mutações L425R e P681R em variantes como a delta proporciona escape da resposta imunológica do hospedeiro, entrada maciça na célula, aumento de sua quantidade e liberação, o que contribui para a sua elevada infectividade* [216].

Em cerca de 3 meses, a província de Ontário, Canadá, observou expansão da linhagem Delta

(B.1.617.2) em detrimento à linhagem Alfa. Por meio do monitoramento da existência das mutações N501Y e E484K puderam distinguir entre as linhagens Alfa (N501Y+/E484K-) e Delta (N501Y+/E484K+), confirmando posteriormente com sequenciamento genômico (n=583) os casos de infecção com a linhagem Delta. Entre abril e junho de 2021, foi observado um crescimento superior a 70% na transmissão da Delta em relação à linhagem Alfa [217]. Nos Estados Unidos da América, foi relatada a expansão da prevalência das variantes B.1.617.2 e P.1, apresentando, respectivamente, taxa de crescimento de 61% e 22%, em relação à linhagem circulante anteriormente predominante (B.1.1.7) [218]. A mutação L452R, substituição do aminoácido leucina para arginina, na região RBD da proteína S está relacionada com a expansão recente de inúmeras linhagens, entre elas a variante Delta [219]. Na Califórnia (EUA), não foram observadas diferenças significativas na carga viral entre indivíduos sintomáticos e assintomáticos infectados pela variante delta, independentemente da estágio vacinal, idade ou gênero [220]. Entretanto, em relação à amostra nasofaríngea, observou-se aumento de até 10 vezes na concentração viral de pacientes diagnosticados com Covid-19 em comparação aos infectados com as variantes Alfa, Beta e a linhagem histórica 20A.EU2 [212].

Do final de maio ao início de julho de 2021 na Inglaterra, onde houve uma campanha de vacinação altamente bem-sucedida com alta adesão da vacina, as infecções aumentaram exponencialmente devido à variante Delta e existe uma alta prevalência de infecção entre indivíduos mais jovens não vacinados, apesar da vacinação dupla continuar a reduzir efetivamente a transmissão [221].

Simulações estruturais e biomoleculares que avaliaram o impacto das mutações da B.1.617 na ligação do RBD ao receptor ECA2, revelaram que o RDB da B.1.617 apresenta um comportamento dinâmico diferenciado por meio da alteração da estabilidade dinâmica, flexibilidade residual e compactação estrutural, também alterando significativamente a rede de ligações e as propriedades de dinâmica estrutural [222]. A variante delta possui clados distintos (A-E). Atualmente, a transmissão

dessa variante está associada quase que exclusivamente ao clado D, caracterizado por um excesso de mutações não sinônimas, principalmente em ORF1a / b, ORF7b (T140I) e no nucleocapsídeo (G215C) [223].

A variante Delta foi detectada em nove leões em um zoológico na Índia, indicando que ela pode infectar animais, podendo existir a hipótese de transmissão entre humanos e outros animais que deverá ser fruto de investigação [224]. Foi hipotetizado que a alteração do potêncial eletrostático da superfície do RBD pode ter relação com o aumento de transmissibilidade da variante Delta. A alteração no potêncial eletrostático foi ocasionado , na Delta, pelas múltiplas mutações que induziram a reposição de aminoácidos neutros ou negativamente carregados por aminoácidos positivos, aumentando o poder de interação com o receptor negativamente carregado ECA2 [225]. Por meio do rastreamento do caso índice e acompanhamento da primeira transmissão local da variante Delta na China em 167 indivíduos, a investigação reportou cargas virais da Delta cerca de 1.000 vezes maiores nos estados iniciais da infecção, em comparação com o avaliado no surto de 2020, sugerindo que a Delta seja caracterizada por aumento no potencial de replicação viral e aumento da infectividade [226].

Um modelo de transmissão de SARS-CoV-2 baseado em dados para Xangai, China, uma população com baixa imunidade anterior contra infecções naturais foi criado. Descobriram que estender o programa de vacinação para indivíduos com idades entre 3-17 anos desempenha um papel fundamental para deter a disseminação das linhagens originais SARS-CoV-2. Com uma eficácia da vacina de 74% contra a infecção, a interrupção do contágio induzida pela vacina exigiria coberturas de 93% da população ou mais. Em relação às novas variantes, como Alfa ou Delta, a interrupção só pode ser alcançada com cobertura vacinal acima de 80-90% da população [227]. A variante delta é atualmente dominante (R0 médio de 5,08) em comparação com a linhagem ancestral que tinha R0 de 2,79 [228].

Assinatura mutacionais na Spike (G142D, A222V e T95I) existiam em uma porcentagem mais

significativa na variante Delta Plus do que na variante Delta. Três mutações em Spike (K417N, V70F e W258L) estavam exclusivamente presentes na variante Delta Plus. Uma nova mutação foi identificada no ORF1a (A1146T), que estava presente apenas na variante Delta Plus com prevalência de ~ 58%. Além disso, cinco mutações principais (T95I, A222V, G142D, R158G e K417N) foram significativamente mais prevalentes no Delta Plus do que na variante Delta. As análises estruturais revelaram que as mutações alteram a conformação da cadeia lateral para enfraquecer as interações com os anticorpos. Com base nos resultados apresentados aqui, é claro que as variantes Delta e Delta Plus têm perfis de mutação exclusivos, e a variante Delta Plus não é apenas uma simples adição de K417N à variante Delta. Mutações altamente correlacionadas podem ter surgido para manter a integridade estrutural do vírus [229]. No Japão, a epidemia de uma nova variante Delta, denominada AY.29, pode ser atribuída a uma mutação recém-ocorrida nesse país [230]. Em Tóquio, a variante alfa causou a maioria das infecções em abril e maio, enquanto a delta foi a mais prevalente em julho e agosto. Essa variante infectou um maior número de indivíduos jovens possivelmente porque muitos idosos foram vacinados entre os meses de maio e agosto. Os resultados sugerem que o aumento da infectividade da variante delta pode ser causado por outros fatores além de carga viral mais alta [231].

A variante delta possui um conjunto diverso de mutações entre os países que ela predomina, em comparação com a variante Alfa, anteriormente dominante. Este estudo identificou dez mutações altamente prevalentes, características da variante Delta, através de cinco proteínas que podem servir como alvos terapêuticos e como candidatos para sondar a base mecanística das características patogênicas da variante Delta, como altas cargas virais, aumento transmissibilidade e a redução na capacidade de neutralização promovida por vacinas [232]. No Brasil ocorreram pelo menos 10 diferentes modos de introdução da variante delta, com disseminção por oito estados no primeiro semestre de 2021. Foram indentificadas quatro cadeias de transmissão comunitária, aparentemente não relacionadas, em SP,

PR, GO e MA; o que valida a presença e disseminação da variante no país [233].

4.4.2 Severidade e manifestações clínicas

Embora o aumento na taxa de morbidade correlacione-se com o crescimento da prevalência da B.1.617 na Índia, o impacto na severidade da Covid-19 ainda precisa de avaliação por estudos científicos. A alta nas taxas de morte pode ser devido à ampliação da transmissibilidade combinada com a insuficiência dos serviços de saúde para satisfazer a demanda [203].

A variante foi detectada em crescimento exponencial com prevalência pela idade de 5 à 49 anos a maioria das infecções relacionadas a populações mais jovens devido a parcela da população não vacinada [234]. Desde que a variante delta se tornou dominante nos EUA, a taxa de mortalidade dos americanos não vacinados é 11 vezes maior do que a observada em indivíduos totalmente imunizados [235]. A variante delta afetou grupos etários mais jovens na Índia quando comparada ao tipo selvagem (B.1), particularmente no grupo com menos de 20 anos. Além disso, observou-se que a variante delta afetou mais indivíduos do sexo feminino do que a B.1. No geral, essa variante também apresentou maior letalidade do que a estirpe original (B.1) [236].

4.4.3 Imunidade, infecção e vacinação

4.4.3.1 Linhagem individual B.1.617.1 Os soros de vacinados com a BBV152 (n=28), vacina baseada em vírus inativado desenvolvida por Bharat Biotech, neutralizam B.1.617.1 in vitro. Adicionalmente, soros de convalescentes (n=17; infectados com B.1.1.7 (n=2), B.1.351 (n=2), B.1.1.28.2 (n=2) e B1 (n=11)) demostram títulos de neutralização equivalentes contra a B.1.617.1 ao comparar com os resultados da neutralização por soros de vacinados com a BBV152 [156]. Além disso, os plasmas derivados de pacientes convalescentes (n=5) neutralizam as partículas de pseudovírus expressando a proteína S do

isolado de Wuhan, B.1.617.1 ou B.1.351 in vitro. Observou-se uma redução de 2 vezes na capacidade neutralizante contra a B.1.617.1 e 6 vezes contra B.1.351, em relação ao vírus de Wuhan. E [237]. Um estudo, utilizando o vírus, mostrou que apesar da redução na potência de neutralização contra a B.1.617.1 ser de até 6,8 vezes, a grande maioria dos soros de pacientes convalescentes (n=24) e de vacinados com as vacinas da Pfizer (n=10) e da Moderna (n=15) neutralizam essa variante [238]. Vacinas baseadas em subunidades de SARS-CoV-2 (proteína S, S1 e RDB) são eficazes em neutralizar as variantes de preocupação, embora sejam verificados graus de redução na neutralização contra B.1.617.1 [239].

A proteína S da variante está associada a redução da eficiência das vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) [146].

Resultados mostram que a variante B.1.617.1 foi 6,8 vezes menos suscetível à neutralização utilizando soro de convalescentes e vacinados. Apesar desta descoberta, a maioria das amostras de soro de convalescente (79% [19 de 24 amostras]) e todas as amostras de soro de vacinados ainda tinha atividade neutralizante detectável acima do limite de detecção contra ambas as variantes até 3 meses após a infecção ou após a segunda dose da vacina. Assim, a imunidade protetora conferida pelas vacinas de mRNA é provavelmente mantida contra a variante B.1.617.1 [240]. A efetividade de estratégias vacinais envolvendo imunizantes da Moderna (mRNA-1273) e da Pfizer/BioNTech (BNT162b2) foi analisada individual e comparativamente, revelando alta efetividade de ambas para as variantes alfa e delta. A vacina da moderna, no entanto, conferiu uma redução de duas vezes maior no risco de infecção quando comparada à vacina da Pfizer [241].

O avanço de casos de infecções na Índia tem sido predominantemente causado pela variante. Tem sido observadas em paralelo a variante Delta as variantes Y1, Y2 e Y3 [242].

4.4.3.2 Linhagem individual B.1.617.2 ou variante Delta Um recente estudo do Public Health England (PHE), publicado no formato pré-print nesta semana observou que as vacinas da Pfizer/BioNTech e da Oxford/AstraZeneca tiveram uma efetividade de 88% e 60%, respectivamente, contra casos sintomáticos de Covid-19 causados pela B.1.617.2, duas semanas após a aplicação da segunda dose. Ambas tiveram 33% de efetividade contra casos sintomáticos de Covid-19 causados pela B.1.617.2 após a aplicação da primeira dose [243]. A variante B.1.617.2 está envolvida com resposta de escape do sistema imunológico e alta transmissibilidade observados em ensaios de modelagem molecular, genômica e análise computacional [244]. A análise de 106 estudos que avaliaram os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos por infecção ou vacinação contras as variantes de SARS-Cov-2 revelou que: B.1.351 (beta), P.1 (gama) e B.1.617.2 (delta) escapam da neutralização mediada por infecção natural, com médias de redução de 4,1, 1,8 e 3,2 vezes, respectivamente [101].

Soro de uma dose única de nossa vacina Ad26.COV2.SCOVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra as VOC de SARS-CoV-2. Todas as variantes testadas demonstraram suscetibilidade à neutralização induzida por Ad26.COV2.S. A redução mais notável foi observada para as variantes B.1.351 (Beta; 3,6 vezes) e P.1 (Gama; 3,4 vezes) que contêm mutações semelhantes no domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto apenas 1,6 vezes de redução foi observado para a variante B.1.617.2 (Delta) [148].

Os soros de participantes imunizados com a vacina mRNA-1273 COVID-19 foram testados quanto à atividade neutralizante contra variantes de SARS-CoV-2, incluindo variantes de preocupação (VOCs) e variantes de interesse (VOIs), em comparação com neutralização do vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Os resultados mostraram efeitos mínimos na neutralização contra a variante B.1.1.7 (Alfa) (redução de 1,2 vezes); outros VOCs, como B.1.351 (Beta, incluindo B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3), B.1.617.2 (Delta) e P.1 (Gama) mostraram neutralização reduzida variando de 2,1 a 8,4 vezes, embora todos tenham

permanecido suscetíveis à neutralização sérica induzida por mRNA-1273 [97].

A vacina BNT16b2 (Pfizer - BioNtech) apresentou capacidade de neutralizar a variante em Israel verificada após em 36 profissionais da Saúde, no entanto a capacidade de nutralização significativamente reduzida em comparação com as demais variantes [245]. A partir de dados coletados de amostras de 1.000 pessoas, sendo 500 casos controle, a completa imunização com BNT16b2 e mRNA-1273, reduziu a disseminação da variante delta em 73% e 74% em pessoas com esquema vacinal completo com a BNT16b2 e a mRNA-1273, respectivamente. Para os que não completaram todo o esquema vacinal com mRNA-1273 a redução da disseminação foi de 72% [246]. Os dados de trabalhadores da linha de frente, vacinados contra Covid-19 com as vacinas Pfizer, Moderna e Janssen foram analisados com relação a prevenção de sintomas graves ou ausência de sintomas. A vacinação completa foi efetiva em 80% dos casos confirmados por RT-PCR [247].

Um estudo comparativo avaliou o poder neutralizante do soro de indivíduos vacinados (n=116) com a vacina recombinante Covishield em diferentes contextos. Um dos contextos avaliou o soro de indivíduos infectados por SARS-CoV-2, linhagens Kappa ou Delta, mesmo recebendo as duas doses da vacina (n=20). Observou-se que nesse contexto, houve redução relativa de 47% do título de anticorpos neutralizantes em relação à B.1 (linhagem ancestral usada como controle) [248].

A glicoproteína Spike da variante está associada a redução da eficiência das vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) [146]. Resultados mostram que a variante B.1.617.2 foi 2,9 vezes menos suscetível à neutralização utilizando soro de convalescentes e de vacinados. Apesar desta descoberta, a maioria das amostras de soro convalescente (96% [23 de 24 amostras] contra B.1.617.2) e todas as amostras de soro de pessoas vacinadas ainda tinha atividade neutralizante detectável acima do limite de detecção contra ambas as variantes até 3 meses após a infecção ou após a segunda dose da vacina. Assim, a imunidade protetora conferida pelas vacinas de mRNA

é provavelmente mantida contra a variante B.1.617.2 [240]. Foi reportado um número reduzido de infecções (85 de 3.235 indivíduos) pós-vacinação em um hospital cujos profissionais foram vacinados com a vacina ChAdOx1 n-COV 19. Análises genômicas de 69 desses indivíduos indicaram que 49,25% das infecções foram causadas pela variante Delta, 28,35% pela B.1 e 11,94% pela Alfa. Todas as infecções foram leves, sem admissão em UTI e nenhum óbito [249].

Os resultados de um ensaio de neutralização usando soro de 17 vacinados com as duas doses de BBV157 (Covaxin) mostram que, em comparação com a linhagem B.1, a taxa de redução dos títulos de anticorpos declina em 2,7 vezes (IC 95%: 1,4-5,2) para a variante Delta. Os autores alegam que essa redução não implica em perda de potência de neutralização dessa variante [156]. Outro estudo demonstrou que as vacinas Covishield (ChAdOx1) ou Covaxin (BBV-152) são eficazes na prevenção da gravidade e mortalidade da doença contra a variante Delta (B.1.617.2) [250].

Demonstrado que duas mutações no domínio de ligação ao receptor da proteína S SARS-CoV-2, L452R (em B.1.427 / 429 /Epsilon e B.1.617/Delta) e Y453F (em B.1.1.298/Cluster 5), conferem escape de HLA -Imunidade celular restrita a A24. Essas mutações reforçam a afinidade para o receptor de entrada ECA2 do hospedeiro. Notavelmente, a mutação L452R aumenta a estabilidade do pico, infecciosidade viral, fusogenicidade viral e, assim, promove a replicação viral. Esses dados sugerem que a imunidade celular restrita ao HLA afeta potencialmente a evolução dos fenótipos virais e que uma outra ameaça da pandemia de SARS-CoV-2 seria o escape da imunidade celular [251]. As mudanças estruturais causadas pela mutação no receptor da proteína S provocam uma conformação alterada que reduz a ligação aos anticorpos neutralizantes fornecendo um possível mecanismo de evasão do sistema imune do hospedeiro [252].

A efetividade da vacina BNTb162b2 (Pfizer) ou ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca) após uma dose reduziu para, em média, 48,7% (IC de 95%: 45,5 a 51,7%) entre sintomáticos infectados com a VOC

Delta. Para a vacina BNTb162b, a efetividade das duas doses foi de 88,0% (IC de 95%: 85,3 a 90,1) contra sintomáticos infectados pela Delta. Em relação à vacina ChAdOx1, o regime de duas doses demonstrou efetividade de 67,0% (IC 95%: 61,3 a 71,8%) contra infectados pela Delta [100]. Os anticorpos desencadeados pela imunização com as vacinas BNT162b2 e mRNA-1273 demostram resistência modesta de neutralização contra as variantes beta, delta, delta plus e lambda, enquanto que os produzidos por meio da vacina Ad26.COV2.S possuem baixo potencial de neutralização [253]. A imunização com a vacina mRNA-1273 produz anticorpos neutralizantes contra as variantes .1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta - B.1.351-v1, B.1.351-v2 e B.1.351-v3) , P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) [103]. Foram analisadas as características clínicas e de cinética viral e sorológica em uma coorte de 130 pacientes não vacinados e 71 vacinados com vacinas de mRNA infectados pela variante delta em Singapura. A população vacinada infectada apresentou idade significativamente avançada e, ainda assim, a probabilidade de apresentarem sintomas severos (necessidade de suplementação de oxigênio) foi de apenas 0,07. No entanto, não foi observada diferença significativa entre a carga viral de pacientes vacinados e não vacinados. Apesar disso, pacientes vacinados apresentaram uma redução da carga viral mais rápida do que a redução observada na fração não vacinada, o que é justificado pela resposta sorológica mais robusta induzida pela vacinação [254]. As vacinas BNT162b2 (Pfizer/Biontech) e mRNA 1273 (Moderna) foram avaliadas em relação a sua eficácia contra a variante. O efeito da vacinação contra a variante demonstrou que ambas as vacinas são altamente eficazes para a prevenção de casos severos e mortes por Covid-19. A vacina BNT162b2 demonstrou 89,7% de eficácia e a vacina mRNA 1273 apresentou 100% de eficácia na proteção contra as hospitalizações e mortes por Covid-19 pela variante [255]. Duas doses de vacinas de mRNA foram 74,7% eficazes contra a infecção entre residentes de asilos no início do programa de vacinação (março a maio de 2021). Durante junho-julho de 2021, quando a circulação da variante B.1.617.2 (Delta) predominou, a eficácia diminuiu significativamente para 53,1% [256]. Em estudo que

acompanhou a efetividade da vacina mRNA-1273 contra as variantes B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.429 (Epsilon), B.1.526 (Iota) e B.1.617.2 (Delta) durante 7 meses foi demonstrado que, no pico de resposta à segunda dose, os indivíduos apresentaram resposta neutralizadora para todas as variantes. Embora essa resposta persista por ao menos 6 meses, observou-se queda nos níveis de anticorpos funcionais e de ligação ao longo do tempo resultando em baixos níveis destes. Isso sugere a potencial necessidade da administração de doses de reforço para a manutenção da resposta imune apropriada [161]. A vacina BNT162b2 demonstra em adolescentes proteção de curto prazo altamente eficaz contra a variante Delta [257]. Esquemas de vacinação com BNT162b2 ou ChAdOx1 reduzem a transmissão da variante delta, no entanto, são mais efetivos para a variante alfa. Como o impacto da imunização diminui com o tempo, doses de reforço podem ajudar a controlar a transmissão [258]. Em Singapura, um estudo com profissionais da saúde vacinados com BNT162b2 revelou menores níveis de anticorpos neutralizadores contra a variante delta e paralelamente uma maior ocorrência de infecções de escape vacinal por esta variante. Sugere-se, também, que as vacinas atuais podem não induzir proteção suficiente contra infecções pela variante delta. Isso destaca a necessidade de doses de reforço e do desenvolvimento de novas vacinas com maior espectro de neutralização [259].

Testagem em massa de indivíduos vacinados e não-vacinados nos Estados Unidos revelou que os positivos para COVID-19 não apresentaram diferenças na carga viral devido à vacinação, ou seja, não há correlação entre vacinação e redução de carga viral referente à variante delta. Desse modo, sugere-se que indivíduos vacinados infectados pelo SARS-CoV-2 são caracterizados como fontes de transmissão desse vírus [260]. Em diferentes localidades dos EUA, a eficácia vacinal permaneceu estável apesar do aumento simultâneo da prevalência da variante delta (B.1.617.2) [261]. Casos de escape vacinal em pacientes vacinados sintomáticos no Texas (EUA) revelaram que 91% dos casos foram decorrentes de infecção pela variante B.1.617.2 (delta). Dentre os tres grupos etários estudados, o grupo de pacientes

entre 31 e 60 anos foi o menos afetado, seguido pelos grupos com menos de <30 anos e pelocom mais de >60 anos,respectivamente. Observou-se, também, que homens foram mais afetados pela variante delta, enquanto as mulheres por outras variantes. No entanto, não houve relação entre o fabricante da vacina e a incidência de escape vacinal, embora haja potencial relação entre a carga viral e a faixa etária [262].

B.1.617.2 tem o potencial de infectar indivíduos vacinados e não vacinados. No entanto, a progressão da doença parece ser evitada com a vacinação. Portanto, as intervenções não farmacêuticas devem continuar a retardar a transmissão. Além disso, o ritmo e a escala da vacinação devem ser aumentados para mitigar as novas ondas da pandemia. A vigilância genômica sistemática deve ser realizada para monitorar o surgimento de novas variantes e avaliar sua capacidade de escapar da imunidade induzida por infecção / vacina [263].

Um novo estudo apontou que a mutação E484K da variante Delta parece afetar a resposta imune e a eficácia vacinal [264].

Um estudo de caso-controle avaliou a eficácia de vacinas baseadas em vírus inativado (CoronaVac e CNBG) em Guangzhou, China. Foram recrutados para o estudo 366 participantes entre 18-59 anos, sendo 74 casos positivos de Covid-19 e 292 negativos com status vacinal variado, 136 (61,3%) participantes vacinados com CoronaVac, 61 (27,5%) com a vacina CNBG e o restante pelas duas ou sem informações vacinais. Na análise ajustada por idade e sexo, a eficácia de uma dose foi de 13,8% (IC de 95%: 60,2-54,8%) e a eficácia após as duas doses foi de 59% (IC de 95%: 16-81,6%). Ao estratificar pela severidade da doença, a eficácia pós-duas doses foi de 70,2% (IC de 95%: 29,6-89,3%) contra Covid-19 moderada. O reduzido tamanho amostral impossibilitou resultados para Covid-19 severa [265]. Foi demonstrado um declínio dos níveis de anticorpos neuralizantes contra a variante delta B.1.617.2 em trabalhadores de saúde de Cingapura vacinados com BNT162b. Assim, sugeriu-se que haja um escape

imunológico da vacina BNT162b em relação a VOC Delta, recomendando-se reforço vacinal [259]. Foi verificado aumento de anticorpos neutralizantes contra a variante delta em indivíduos vacinados com CoronaVac que receberam reforço com BNT162b2 [266].

Foi demonstrado que a vacinação heteróloga (ChAdOx1-S / BNT162b2) inibe as variantes, incluindo a delta. Caso este achado seja confirmado em estudo maior, sugere-se a vacinação heteróloga reforço para indivíduos imunizados com ChAdOx1-S [267]. Em Portugal, constatou-se maior número de indivíduos imunizados com vacinas de mRNA infectados pela variante Delta do que pela Alfa. Isso suporta a ocorrência de menor efetividade dessas vacinas contra a variante Delta de SarS-CoV-2 [268]. A vacinação heteróloga com ChAdOx1-S e BNT162b22,3 (Pfizer– BioNTech) ou mRNA-12734 (Moderna) sugeriu alta resposta imune contra variantes alfa, delta, gamma e beta [267]. Na Noruega, a efetividade vacinal em relação às variantes alfa e delta foi avaliada após a vacinação com os imunizantes da Astrazeneca, da BioNTech-Pfizer e da Moderna. Além de empregarem estratégias tradicionais que consistiram na administração de 2 doses do mesmo imunizante, também implementaram a administração de doses de diferentes imunizantes (Astrazeneca/Pfizer, Astrazeneca/Moderna e Pfizer/Moderna). Independentemente da estratégia vacinal adotada, indivíduos completamente vacinados apresentaram menor risco de infecção por ambas as variantes. A administração da segunda dose garantiu uma substancial redução na probabilidade de infecção por SARS-CoV-2, reduzindo, consequentemente, a transmissão [269]. Por meio de testes rápidos de detecção de anticorpos neutralizantes contra a linhagem original do SARS-CoV-2 e as variantes Delta e Kappa, em 164 indivíduos com esquema vacinal completo com as vacinas da Moderna ou Pfizer, foi possível separá-los em três grupos de acordo com o nível de anticorpos circulantes. Os níveis de anticorpos da maioria dos indivíduos declinaram dentro de 2 a 6 meses. Poucos indivíduos, em sua maioria imunocomprometidos, não apresentaram níveis detectáveis de anticorpos após a vacinação. Por fim, o último grupo de pessoas manteve os níveis de

anticorpos mesmo após 6 meses da vacinação [270].

O soro de imunizados com a vacina Pfizer-BioNtech demonstra alta reatividade em relação ao RBD da variante e Delta, entretanto, é verificada queda para a variante Lambda. Além disso, os títulos de anticorpos de indivíduos vacinados diminui 3 vezes após 6 meses [271]. As vacinas de mRNA induzem a produção de anticorpos contra SARS-CoV-2, demonstrando taxas mais baixas apenas para B.1.617.2. À medida que os níveis de imunidade induzidos por essas vacinas diminuem há a possibilidade de infecção e doença [272].

A vacinação de adultos da comunidade de professores protege crianças do ensino fundamental e médio contra infecção por Covid-19 avaliada em um modelo de dinâmica de transmissão da variante Delta em populações de escolas parcialmente vacinadas [273]. Reforço com vacinas de mRNA (1273 ou 1273.211) aumentam os títulos de neutralização contra as principais VOCs (B.1.351, P.1. e B.1.617.2) e VOIs [158]. A administração de duas doses vacinais (Astrazeneca ou vacinas de mRNA) é eficaz contra casos severos da doença, mesmo quando a variante delta é predominante [274]. Os resultados de estudos observacionais randomizados demonstraram que protocolos de vacinação heteróloga também induzem respostas humorais e celulares robustas. A vacinação heteróloga com ChAd/BNT aumentou em 9 vezes a neutralização da variante delta em comparação ao protocolo de vacinação homóloga com ChAdOx1 [275]. Em Singapura, a investigação em profissionais da saúde vacinados com BNT162b2 revelou menores níveis de anticorpos neutralizadores contra a variante delta paralelamente à maior ocorrência de infecções de escape vacinal por esta variante. Sugere-se, também, que as vacinas atuais podem não induzir proteção suficiente contra infecções pela variante delta. Isso destaca a necessidade de doses de reforço e do desenvolvimento de novas vacinas com maior espectro de neutralização [259]. As vacinas mRNA-1273, BNT162b2, NVX-CoV2373 e CoronaVac conferem proteção contra o desenvolvimento de formas graves da doença decorrentes de infecção com a variante delta,

principalmente após a administração de doses de reforço [276].

Um estudo de meta-análise investigou a eficácia das vacinas contra infecções pela variante delta. A eficácia estimada foi de 59% vacinas com vírus inativados, 67.74% para vacinas com vetores virais e 77.74% para vacinas de mRNA. Em seguida, estimou-se a eficácia em relação a quadros severos decorrentes da variante delta, o que resultou em 70.2% para vacinas com vírus inativados, 95% para vacinas com vetores virais e 89.25% para vacinas de mRNA [277]. Por meio de testes rápidos de detecção de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 linhagem original e variantes Delta e Kappa, em 164 indivíduos vacinados completamente com Moderna ou Pfizer, foi possível separá-los em três grupos de acordo com o nível de anticorpos circulantes. Os níveis de anticorpos da maioria dos indivíduos declinou dentro de 2 a 6 meses, poucos indivíduos, em sua maioria imunocomprometidos, não apresentaram níveis detectáveis de anticorpos após a vacinação e outro grupo de pessoas manteve os níveis de anticorpos mesmo após 6 meses da vacinação [270].

5 Anexo - Estratégia de Busca

Tabela 1: 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 declarado neste informe.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados da busca	Resultados considera-dos 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]))	25	6
Medrxiv e Biorxiv (https://www.medrxiv.org/search)	("coronavirus" or “covid-19” or "sars-cov-2") AND ("variant" or "mutation" or "strain")	15	4
Agency for Clinical Innovation, NSW Government, Austrália	https://aci.health.nsw.gov.au/covid-19/critical-intelligence-unit/sars-cov-2-variants	NA	NA
Public Health England, Reuino Unido	https://www.gov.uk/government/collections/new-sars-cov-2-variant	NA	NA
Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde	https://www.paho.org/pt/documents	NA	NA
Nextstrain, All SARS-CoV-2 situation reports	https://nextstrain.org/sars-cov-2/	NA	NA
Ministério da Saúde – Notas Técnicas da SVS e Revisões de Literatura COEVI/DECIT/SCTIE	NA	NA	NA
Health Protection Scotland, NHS, Reino Unido	https://www.hps.scot.nhs.uk/publications/	NA	NA
European Centre for Disease Prevention and Control, União Europeia	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data	NA	NA
Centers for Disease Control and Prevention, EUA	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html	NA	NA

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. Ong SWX, Young BE, Lye DC. Lack of detail in population-level data impedes analysis of SARS-CoV-2 variants of concern and clinical outcomes. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs1473-3099%2821%2900201-2

10. Jewell BL. Monitoring differences between the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and other lineages. The Lancet Public Health [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs2468-2667%2821%2900073-6

11. Duverger C, Souyri V, Monteil C, Fournier S, Espinasse F, Gramer MC, et al. Controlling healthcare-associated transmission of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in a large hospital network. Journal of Hospital Infection [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jhin.2021.04.031

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 Load in Samples Tested by TaqPath Polymerase Chain Reaction. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021;223:1666–70. Recuperado de: https://doi.org/10.1093%2Finfdis%2Fjiab082

13. Lindstrøm JC, Engebretsen S, Kristoffersen AB, Isaksson Rø G Øyvind, Palomares AD-L, Engø-Monsen K, et al. Increased transmissibility of the alpha SARS-CoV-2 variant: evidence from contact tracing data in Oslo, January to February 2021. Informa UK Limited; 2021;1–6. Recuperado de: https://doi.org/10.1080%2F23744235.2021.1977382

14. Homma Y, Katsuta T, Oka H, Inoue K, Toyoshima C, Iwaki H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B1.1.7 variant is shorter than that of other strains. Journal of Infection [Internet]. Elsevier BV; 2021;83:e15–7. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.06.011

15. Ioannou P, Karakonstantis S, Astrinaki E, Saplamidou S, Vitsaxaki E, Hamilos G, et al. Transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 among vaccinated health care workers. Infectious Diseases [Internet]. Informa UK Limited; 2021;1–4. Recuperado de: https://doi.org/10.1080%2F23744235.2021.1945139

16. 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

17. Lindstrøm JC, Engebretsen S, Kristoffersen AB, Isaksson Rø G Øyvind, Palomares AD-L, Engø-Monsen K, et al. Increased transmissibility of the B.1.1.7 SARS-CoV-2 variant: Evidence from contact tracing data in Oslo, January to February 2021. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.03.29.21254122

18. 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

19. Grabowski F, Preibisch G, Giziński S, Kochańczyk M, Lipniacki T. SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 has about twofold replicative advantage and acquires concerning mutations. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2020.12.28.20248906

20. Brown JC, Goldhill DH, Zhou J, Peacock TP, Frise R, Goonawardane N, et al. Increased transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 (VOC 2020212/01) is not accounted for by a replicative advantage in primary airway cells or antibody escape. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.02.24.432576

21. Mok BW-Y, Liu H, Deng S, Liu J, Zhang AJ, Lau S-Y, et al. Low dose inocula of SARS-CoV-2 Alpha variant transmits more efficiently than earlier variants in hamsters. Communications Biology [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;4. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs42003-021-02640-x

22. Stefanelli P, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, Mammone A, Poletti P, et al. Co-circulation of SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 and P.1. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https:

//doi.org/10.1101%2F2021.04.06.21254923

23. 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

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%2F2021.02.16.21251535

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

26. Roquebert B, Haim-Boukobza S, Trombert-Paolantoni S, Lecorche E, Verdurme L, Foulongne V, et al. SARS-CoV-2 variants of concern are associated with lower RT-PCR amplification cycles between January and March 2021 in France. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.03.19.21253971

27. Somekh I, Sharabi A, Dory Y, Simões EAF, Somekh E. Intrafamilial Spread and Altered Symptomatology of SARS-CoV-2, During Predominant Circulation of Lineage B.1.1.7 Variant in Israel. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2021;40:e310–1. Recuperado de: https://doi.org/10.1097%2Finf.0000000000003167

28. 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

29. 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

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

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

32. 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

33. 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

34. 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

35. Socher E, Conrad M, Heger L, Paulsen F, Sticht H, Zunke F, et al. Mutations in the B.1.1.7 SARS-CoV-2 spike protein reduce receptor-binding affinity and induce a flexible link to the fusion peptide.

Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.06.438584

36. 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

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

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

39. Wu H, Xing N, Meng K, Fu B, Xue W, Dong P, et al. Nucleocapsid mutation R203K/G204R increases the infectivity, fitness and virulence of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.24.445386

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

41. Kuo C-W, Yang T-J, Chien Y-C, Yu P-Y, Hsu S-TD, Khoo K-H. Distinct shifts in site-specific glycosylation pattern of SARS-CoV-2 spike proteins associated with arising mutations in the D614G and Alpha variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.21.453140

42. Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Legros V, Leroy EM. Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https:

//doi.org/10.1101%2F2021.03.18.435945

43. Hamer SA, Ghai RR, Zecca IB, Auckland LD, Roundy CM, Davila E, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant of concern detected in a pet dog and cat after exposure to a person with COVID-19, USA. Transboundary and Emerging Diseases [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1111%2Ftbed.14122

44. Curukoglu A, Ergoren M, Ozgencil F, Sayiner S, Ince M, Sanlidag T. First direct human-to-cat transmission of the SARS-CoV -2 B.1.1.7 variant. Australian Veterinary Journal [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1111%2Favj.13109

45. Huang H, Zhu Y, Niu Z, Zhou L, Sun Q. SARS-CoV-2 N501Y variants of concern and their potential transmission by mouse. Cell Death & Differentiation [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;28:2840–2. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41418-021-00846-4

46. Morris CP, Luo CH, Amadi A, Schwartz M, Gallagher N, Ray SC, et al. An Update on SARS-CoV-2 Diversity in the United States National Capital Region: Evolution of Novel and Variants of Concern. Clinical Infectious Diseases [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab636

47. Velasco JM, Chinnawirotpisan P, Valderama MT, Joonlasak K, Manasatienkij W, Huang A, et al. Coding-Complete Genome Sequences of 11 SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Variants from Metro Manila, Philippines. Roux S, organizador. Microbiology Resource Announcements [Internet]. American Society for Microbiology; 2021;10. Recuperado de: https://doi.org/10.1128%2Fmra.00498-21

48. Julin CH, Robertson AH, Hungnes O, Tunheim G, Bekkevold T, Laake I, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 in Norway a prospective, longitudinal study showing increased transmissibility of the Alpha variant (B.1.1.7) compared with other variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.15.21261478

49. 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

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

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

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

53. Diabelko D, Dvorackova M, Heroldova MD, Forte G, Cundrle I, Ruzicka F, et al. Monitoring of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant early-phase spreading in South-Moravian Region in the Czech Republic and evaluation of its pathogenicity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.24.21257365

54. Bartheld CS von, Hagen MM, Butowt R. The D614G virus mutation enhances anosmia in COVID-19 patients: Evidence from a systematic review and meta-analysis of studies from South Asia. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.11.21261934

55. Cetin M, Balci PO, Sivgin H, Cetin S, Ulgen A, Demir HD, et al. Alpha variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 increases fatality-rate for patients under age of 70 years and hospitalization risk overall. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica [Internet]. Akademiai Kiado Zrt.; 2021; Recuperado de:

https://doi.org/10.1556%2F030.2021.01524

56. 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

57. 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

58. 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

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

60. 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

61. 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

62. Giles B, Meredith P, Robson S, Smith G, Chauhan A. The SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and increased clinical severitythe jury is out. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs1473-3099%2821%2900356-x

63. Fisman D, Tuite A. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.05.21260050

64. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.22.21261000

65. Micieli JA, Yu CW. Optic neuritis associated with SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant of concern. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques [Internet]. Cambridge University Press (CUP); 2021;1–5. Recuperado de: https://doi.org/10.1017%2Fcjn.2021.183

66. Schroeder A, MacLeod MR. A systematic review of the impact of the Alpha and Gamma variants of concern on hospitalization and symptomatic rates of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.13.21261151

67. Moore CM, Sergienko R, Arbel R. SARS-CoV-2 alpha variant: is it really more deadly? A population level observational study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.17.21262167

68. Pascall DJ, Mollett G, Blacow R, Bulteel N, Campbell R, Campbell A, et al. The SARS-CoV-2 Alpha variant causes increased clinical severity of disease. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.17.21260128

69. Braybrook E, Pandey S, Vryonis E, Anderson NR, Young L, Grammatopoulos DK. Screening for the alpha variant of SARS-CoV-2 (B.1.1.7) the impact of this variant on circulating biomarkers in hospitalised patients. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.18.21258699

70. Kim S, Liu Y, Lei Z, Dicker J, Cao Y, Zhang XF, et al. Differential Interactions Between Human ACE2 and Spike RBD of SARS-CoV-2 Variants of Concern. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.23.453598

71. 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

72. Cantoni D, Mayora-Neto M, Nadesalingham A, Wells DA, Carnell GW, Ohlendorf L, et al. Standardised, quantitative neutralisation responses to SARS-CoV-2 Variants of Concern by convalescent anti-sera from first wave infections of UK Health Care Workers and Patients. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.24.21257729

73. Tada T, Dcosta BM, Samanovic MI, Herati RS, Cornelius A, Zhou H, et al. Convalescent-Phase Sera and Vaccine-Elicited Antibodies Largely Maintain Neutralizing Titer against Global SARS-CoV-2 Variant Spikes. mBio [Internet]. 0:e00696–21. Recuperado de: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/mBio.00696-21

74. Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl A-K, Zuliani-Alvarez L, Polacco B, Pelin A, et al. Evolution of enhanced innate immune evasion by the SARS-CoV-2 B.1.1.7 UK variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.06.446826

75. Furukawa K, Tjan LH, Sutandhio S, Kurahashi Y, Iwata S, Tohma Y, et al. Cross-neutralizing activity against SARS-CoV-2 variants in COVID-19 patients: Comparison of four waves of the pandemic in Japan. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.10.21258682

76. Liu Q, Xiong Q, Mei F, Ma C, Zhang Z, Hu B, et al. Antibody neutralization to SARS-CoV-2

and variants after one year in Wuhan. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.16.21258673

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

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

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

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

81. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.01.21258172

82. Bates TA, Leier HC, Lyski ZL, McBride SK, Coulter FJ, Weinstein JB, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants by convalescent and vaccinated serum. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021;

Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.04.21254881

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

84. Marot S, Malet I, Leducq V, Abdi B, Teyssou E, Soulie C, et al. Neutralization heterogeneity of United Kingdom and South-African SARS-CoV-2 variants in BNT162b2-vaccinated or convalescent COVID-19 healthcare workers. Clinical Infectious Diseases [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab492

85. Zani A, Caccuri F, Messali S, Bonfanti C, Caruso A. Serosurvey in BNT162b2 vaccine-elicited neutralizing antibodies against authentic B.1, B.1.1.7, B.1.351, B.1.525 and P.1 SARS-CoV-2 variants. Emerging Microbes & Infections [Internet]. Informa UK Limited; 2021;1–6. Recuperado de: https://doi.org/10.1080%2F22221751.2021.1940305

86. Rajah MM, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Robinot R, Grzelak L, et al. B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.11.448011

87. Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021;384:2212–8. Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmoa2105000

88. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021;385:472–4. Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2106083

89. Bates TA, Leier HC, Lyski ZL, McBride SK, Coulter FJ, Weinstein JB, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants by convalescent and BNT162b2 vaccinated serum. Nature Communications [Internet].

Springer Science; Business Media LLC; 2021;12. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-021-25479-6

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

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

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

93. 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

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

95. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;eabh1282. Recuperado de: https://doi.org/10.1126%2Fscience.abh1282

96. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.28.21259420

97. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.28.449914

98. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HAA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. Nature Medicine [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41591-021-01446-y

99. Vacharathit V, Aiewsakun P, Manopwisedjaroen S, Srisaowakarn C, Laopanupong T, Ludowyke N, et al. SARS-CoV-2 variants of concern exhibit reduced sensitivity to live-virus neutralization in sera from CoronaVac vaccinees and naturally infected COVID-19 patients. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.10.21260232

100. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmoa2108891

101. Chen X, Chen Z, Azman AS, Sun R, Lu W, Zheng N, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants induced by natural infection or vaccination: a systematic review and pooled meta-analysis. Clinical Infectious Diseases [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciab646

102. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern.

Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.23.457229

103. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. Journal of Virology [Internet]. American Society for Microbiology; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1128%2Fjvi.01313-21

104. Low JM, Gu Y, Ng MSF, Wang LW, Amin Z, Zhong Y, et al. Human Milk Antibodies Elicited by BNT162b2 Vaccination have reduced activity against SARS-CoV-2 Variants of Concern. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.20.21263808

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

106. Wang G-L, Wang Z-Y, Duan L-J, Meng Q-C, Jiang M-D, Cao J, et al. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021;384:2354–6. Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2103022

107. Chen Y, Shen H, Huang R, Tong X, Wu C. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs1473-3099%2821%2900287-5

108. Ledesma MMGL, Sanchez L, Ojeda DS, Rouco SO, Rossi AH, Varese A, et al. Temporal Increase in Neutralization Potency of SARS-CoV-2 Antibodies and Reduced Viral Variant Escape after Sputnik V Vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.22.21262186

109. Fernandez J, Bruneau N, Fasce R, Martin HS, Balanda M, Bustos P, et al. Neutralization of alpha, gamma, and D614G SARS-CoV-2 variants by CoronaVac vaccine-induced antibodies. Journal of Medical Virology [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1002%2Fjmv.27310

110. Angkasekwinai N, Sewatanon J, Niyomnaitham S, Phumiamorn S, Sukapirom K, Sapsutthipas S, et al. Safety and Immunogenicity of CoronaVac and ChAdOx1 Against the SARS-CoV-2 Circulating Variants of Concern (Alpha, Delta, Beta) in Thai Healthcare Workers. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.10.03.21264451

111. Afkhami S, D'Agostino MR, Zhang A, Stacey HD, Marzok A, Kang A, et al. Single-dose respiratory mucosal delivery of next-generation viral-vectored COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.16.452721

112. Duerr R, Dimartino D, Marier C, Zappile P, Wang G, Lighter J, et al. Dominance of alpha and Iota variants in SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in New York City. Journal of Clinical Investigation [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1172%2Fjci152702

113. Ogbe A, Pace M, Bittaye M, Tipoe T, Adele S, Alagaratnam J, et al. Durability of ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) vaccination in people living with HIV - responses to SARS-CoV-2, variants of concern and circulating coronaviruses. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.28.21264207

114. 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

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

116. Spinello A, Saltalamacchia A, Borišek J, Magistrato A. Allosteric Cross-Talk Among SARS-CoV-2

Spike's Receptor-Binding Domain Mutations Triggers an Effective Hijacking of Human Cell Receptor. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.30.441093

117. Bhattarai N, Baral P, Gerstman BS, Chapagain PP. Structural and Dynamical Differences in the Spike Protein RBD in the SARS-CoV-2 Variants B.1.1.7 and B.1.351. The Journal of Physical Chemistry B [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1021%2Facs.jpcb.1c01626

118. 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. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2021;21:1070. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs1473-3099%2821%2900262-0

119. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HAA, et al. Severity, criticality, and fatality of the SARS-CoV-2 Beta variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.02.21261465

120. 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

121. 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

122. Caniels TG, Bontjer I, Straten K van der, Poniman M, Burger JA, Appelman B, et al. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern evade humoral immune responses from infection and vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.26.21257441

123. Carreño JM, Alshammary H, Singh G, Raskin A, Amanat F, Amoako A, et al. Reduced neutrali-

zing activity of post-SARS-CoV-2 vaccination serum against variants B.1.617.2, B.1.351, B.1.1.7plusE484K and a sub-variant of C.37. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.21.21260961

124. Ibarrondo FJ, Hofmann C, Ali A, Ayoub P, Kohn DB, Yang OO. Previous Infection Combined with Vaccination Produces Neutralizing Antibodies With Potency Against SARS-CoV-2 Variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.27.21262744

125. Chen X, Chen Z, Azman AS, Sun R, Lu W, Zheng N, et al. Comprehensive mapping of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants induced by natural infection or vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.03.21256506

126. 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

127. Fenwick C, Turelli P, Pellaton C, Farina A, Campos J, Raclot C, et al. A high-throughput cell- and virus-free assay shows reduced neutralization of SARS-CoV-2 variants by COVID-19 convalescent plasma. Science Translational Medicine [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;13:eabi8452. Recuperado de: https://doi.org/10.1126%2Fscitranslmed.abi8452

128. 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

129. 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

130. Ge A, Rioux M, Kelvin AA. Computational assessment of the spike protein antigenicity reveals diversity in B cell epitopes but stability in T cell epitopes across SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.03.25.437035

131. Neidleman J, Luo X, McGregor M, Xie G, Murray V, Greene WC, et al. mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2-specific T cells recognize B.1.1.7 and B.1.351 variants but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.05.12.443888

132. 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

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

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

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

136. Kustin T, Harel N, Finkel U, Perchik S, Harari S, Tahor M, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. Cold Spring

Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.06.21254882

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

138. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, Zuckerman N, Yishai R, Alroy-Preis S, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2104036

139. Narowski TM, Raphel K, Adams LE, Huang J, Vielot NA, Jadi R, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Induces Robust Specific and Cross-reactive IgG and Unequal Strain-specific Neutralizing Antibodies in Naïve and Previously Infected Recipients. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.19.449100

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

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

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

143. Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity

of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41586-021-03681-2

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

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

146. Davis C, Logan N, Tyson G, Orton R, Harvey W, Haughney J, et al. Reduced neutralisation of the Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 variant of concern following vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.23.21259327

147. Jalkanen P, Kolehmainen P, Häkkinen HK, Huttunen M, Tähtinen PA, Lundberg R, et al. COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. Nature Communications [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;12. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-021-24285-4

148. Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, Vlugt R van der, Schouten T, et al. Ad26.COV2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.01.450707

149. Lucas C, Vogels CBF, Yildirim I, Rothman JE, Lu P, Monteiro V, et al. Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity in uninfected and previously infected individuals. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.14.21260307

150. Lefèvre B, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, Werf S van der, et al. Impact of B.1.351 (beta) SARS-CoV-2 variant on BNT162b2 mRNA vaccine effectiveness in long-term care facilities of

eastern France: a retrospective cohort study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.28.21261285

151. Kato H, Miyakawa K, Ohtake N, Go H, Yamaoka Y, Yajima S, et al. Antibody titers against the Alpha, Beta, Gamma, and Delta variants of SARS-CoV-2 induced by BNT162b2 vaccination measured using automated chemiluminescent enzyme immunoassay. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.23.21263927

152. Geers D, Shamier MC, Bogers S, Hartog G den, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. Science Immunology [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;6:eabj1750. Recuperado de: https://doi.org/10.1126%2Fsciimmunol.abj1750

153. Riou C, Keeton R, Moyo-Gwete T, Hermanus T, Kgagudi P, Baguma R, et al. Loss of recognition of SARS-CoV-2 B.1.351 variant spike epitopes but overall preservation of T cell immunity. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.03.21258307

154. Keeton R, Richardson SI, Moyo-Gwete T, Hermanus T, Tincho MB, Benede N, et al. Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COV2.S immunogenicity in a variant dependent manner. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.24.21261037

155. Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021;384:2352–4. Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2103740

156. Yadav PD, Sapkal GN, Ella R, Sahay RR, Nyayanit DA, Patil DY, et al. Neutralization of Beta and Delta variant with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of inactivated COVID-19 vaccine BBV152/Covaxin. Journal of Travel Medicine [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado

de: https://doi.org/10.1093%2Fjtm%2Ftaab104

157. Sokal A, Barba-Spaeth G, Fernández I, Broketa M, Azzaoui I, La Selle A de, et al. Memory B cells control SARS-CoV-2 variants upon mRNA vaccination of naive and COVID-19 recovered individuals. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.17.448459

158. Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. Nature Medicine [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41591-021-01527-y

159. Cao Y, Yisimayi A, Bai Y, Huang W, Li X, Zhang Z, et al. Humoral immune response to circulating SARS-CoV-2 variants elicited by inactivated and RBD-subunit vaccines. Cell Research [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;31:732–41. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41422-021-00514-9

160. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung C-T, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo KY, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. Nature Communications [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;12. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-021-24909-9

161. Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccineinduced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;373:1372–7. Recuperado de: https://doi.org/10.1126%2Fscience.abj4176

162. Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, et al. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity [Internet]. Elsevier BV; 2021;54:1841–1852.e4. Recuperado

de: https://doi.org/10.1016%2Fj.immuni.2021.06.015

163. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, et al. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce robust immune responses to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. Nature Communications [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;12. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-021-25167-5

164. Cele S, Karim F, Lustig G, James SE, Hermanus T, Wilkinson E, et al. Divergence of delta and beta variants and SARS-CoV-2 evolved in prolonged infection into distinct serological phenotypes. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.14.21263564

165. Gils MJ van, Lavell AHA, Straten K van der, Appelman B, Bontjer I, Poniman M, et al. Four SARS-CoV-2 vaccines induce quantitatively different antibody responses against SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.27.21264163

166. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, Anna F, Mathian A, Lhote R, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. BMJ; 2021;annrheumdis-2021-221097. Recuperado de: https://doi.org/10.1136%2Fannrheumdis-2021-221097

167. 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

168. Hirotsu Y, Omata M. Discovery of a SARS-CoV-2 variant 1 from the P.1 lineage harboring K417T/E484K/N501Y mutations in Kofu, Japan. Journal of Infection [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.03.013

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

170. 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

171. 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

172. Zeng C, Evans JP, Faraone JN, Qu P, Zheng Y-M, Saif L, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants of Concern Harboring Q677H. Goff SP, organizador. American Society for Microbiology; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1128%2Fmbio.02510-21

173. Escalera A, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, Mena I, Pearl RL, Laporte M, et al. SARS-CoV-2 variants of concern have acquired mutations associated with an increased spike cleavage. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.05.455290

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

175. Medeiros Oliveira M de, Schemberger MO, Suzukawa AA, Riediger IN, Carmo Debur M do, Becker G, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in the state of Paraná, Southern Brazil, reveals the cocirculation of the VOC P.1, P.1-like-II lineage and a P.1 cluster harboring the S:E661D mutation. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.14.21260508

176. Silva Francisco Junior R da, Lamarca AP, Almeida LGP de, Cavalcante L, Machado DT, Martins Y, et al. Turnover of SARS-CoV-2 lineages shaped the pandemic and enabled the emergence of new variants in the state of Rio de Janeiro, Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de:

https://doi.org/10.1101%2F2021.07.20.21260890

177. Nonaka CKV, Gräf T, Lorenzo Barcia CA de, Costa VF, Oliveira JL de, Hora Passos R da, et al. SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in young and middle-aged patients admitted to the intensive care units of a single hospital in Salvador, northeast Brazil, February 2021. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2021.08.003

178. Naveca FG, Nascimento V, Souza V, Lima Corado A de, Nascimento F, Silva G, et al. Spread of Gamma (P.1) sub-lineages carrying Spike mutations close to the furin cleavage site and deletions in the N-terminal domain drives ongoing transmission of SARS-CoV-2 in Amazonas, Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.12.21263453

179. Vignier N, Bérot V, Bonnave N, Peugny S, Ballet M, Jacoud E, et al. Breakthrough Infections of SARS-CoV-2 Gamma Variant in Fully Vaccinated Gold Miners, French Guiana, 2021. Emerging Infectious Diseases [Internet]. Centers for Disease Control; Prevention (CDC); 2021;27:2673–6. Recuperado de: https://doi.org/10.3201%2Feid2710.211427

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

181. Freitas ARR, Lemos DRQ, Beckedorff OA, Góes Cavalcanti LP de, Siqueira AM, Mello RCS de, et al. The increase in the risk of severity and fatality rate of covid-19 in southern Brazil after the emergence of the Variant of Concern (VOC) SARS-CoV-2 P.1 was greater among young adults without pre-existing risk conditions. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.13.21255281

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

183. Hahn G, Wu CM, Lee S, Lutz SM, Khurana S, Baden LR, et al. Genome-wide association analysis of COVID-19 mortality risk in SARS-CoV-2 genomes identifies mutation in the SARS-CoV-2 spike protein that colocalizes with P.1 of the Brazilian strain. Genetic Epidemiology [Internet]. Wiley; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1002%2Fgepi.22421

184. Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, et al. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2021;118:e2106535118. Recuperado de: https://doi.org/10.1073%2Fpnas.2106535118

185. Paredes MI, Lunn SM, Famulare M, Frisbie LA, Painter I, Burstein R, et al. Associations between SARS-CoV-2 variants and risk of COVID-19 hospitalization among confirmed cases in Washington State: a retrospective cohort study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.29.21264272

186. Parry H, Tut G, Bruton R, Faustini S, Stephens C, Saunders P, et al. mRNA vaccination in people over 80 years of age induces strong humoral immune responses against SARS-CoV-2 with cross neutralisation of P.1 Brazilian variant. eLife [Internet]. eLife Sciences Publications, Ltd; 2021;10. Recuperado de: https://doi.org/10.7554%2Felife.69375

187. 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

188. 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

189. 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

190. 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

191. 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

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

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

194. Leier HC, Bates TA, Lyski ZL, McBride SK, Lee DX, Coulter FJ, et al. Previously infected vaccinees broadly neutralize SARS-CoV-2 variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado

de: https://doi.org/10.1101%2F2021.04.25.21256049

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

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

197. Marquitti FMD, Coutinho RM, Ferreira LS, Borges ME, Portella TP, Silva RLP da, et al. Brazil in the face of new SARS-CoV-2 variants: emergencies and challenges in public health. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. FapUNIFESP (SciELO); 2021;24. Recuperado de: https://doi.org/10.1590%2F1980-549720210022

198. Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajecky N, Tyson JR, Galanis E, et al. Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2, including P.1 and B.1.1.7 variants: a test-negative design in adults 70 years and older in British Columbia, Canada. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.07.21258332

199. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nature Medicine [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41591-021-01449-9

200. Jergovič M, Uhrlaub JL, Watanabe M, Bradshaw CM, White LM, LaFleur BJ, et al. Competent immune responses to SARS-CoV-2 variants in older adults following mRNA vaccination. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.22.453287

201. Hitchings MDT, Ranzani OT, Dorion M, D'Agostini TL, Paula RC de, Paula OFP de, et al. Effecti-

veness of the ChAdOx1 vaccine in the elderly during SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Brazil. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.19.21260802

202. Urbanowicz RA, Tsoleridis T, Jackson HJ, Cusin L, Duncan JD, Chappell JG, et al. Two doses of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine enhances antibody responses to variants in individuals with prior SARS-CoV-2 infection. Science Translational Medicine [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021;eabj0847. Recuperado de: https://doi.org/10.1126%2Fscitranslmed.abj0847

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

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

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

206. Verghese M, Jiang B, Iwai N, Mar M, Sahoo MK, Yamamoto F, et al. Identification of a SARS-CoV-2 Variant with L452R and E484Q Neutralization Resistance Mutations. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. American Society for Microbiology; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1128%2Fjcm.00741-21

207. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Predicted domination of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic games, Japan. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.12.21258835

208. Foster CSP, Rawlinson WD. Rapid spread of a SARS-CoV-2 Delta variant with a frameshift deletion in ORF7a. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.18.21262089

209. Dhar MS, Marwal R, Radhakrishnan V, Ponnusamy K, Jolly B, Bhoyar RC, et al. Genomic characterization and Epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.02.21258076

210. Dagpunar J. Interim estimates of increased transmissibility, growth rate, and reproduction number of the Covid-19 B.1.617.2 variant of concern in the United Kingdom. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.03.21258293

211. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston D, Li M, et al. Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant is Associated with Higher Infectious Virus Loads Compared to the Alpha Variant in both Unvaccinated and Vaccinated Individuals. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.15.21262077

212. Teyssou E, Delagrèverie H, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Brichler S, Ferre V, et al. The Delta SARS-CoV-2 variant has a higher viral load than the Beta and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients. Journal of Infection [Internet]. Elsevier BV; 2021;83:e1–3. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.08.027

213. Earnest R, Uddin R, Matluk N, Renzette N, Siddle KJ, Loreth C, et al. Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.10.06.21264641

214. Despres HW, Mills MG, Shirley DJ, Schmidt MM, Huang M-L, Jerome KR, et al. Quantitative measurement of infectious virus in SARS-CoV-2 Alpha, Delta and Epsilon variants reveals higher infectivity (viral titer:RNA ratio) in clinical samples containing the Delta and Epsilon variants. Cold Spring

Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.07.21263229

215. Gunadi, Hakim MS, Wibawa H, Marcellus, Setiawaty V, Slamet, et al. Is the infection of the SARS-CoV-2 Delta variant associated with the outcomes of COVID-19 patients? Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.10.05.21262783

216. Pierros V, Kontopodis E, Stravopodis DJ, Tsangaris GTh. Unique Peptide Signatures Of SARS-CoV-2 Against Human Proteome Reveal Variants' Immune Escape And Infectiveness. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.10.03.462911

217. Brown KA, Joh E, Buchan SA, Daneman N, Mishra S, Patel S, et al. Inflection in prevalence of SARS-CoV-2 infections missing the N501Y mutation as a marker of rapid Delta (B.1.617.2) lineage expansion in Ontario, Canada. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.22.21259349

218. Bolze A, Cirulli ET, Luo S, White S, Wyman D, Rossi AD, et al. SARS-CoV-2 variant Delta rapidly displaced variant Alpha in the United States and led to higher viral loads. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.20.21259195

219. Tchesnokova V, Kulasekara 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. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. American Society for Microbiology; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1128%2Fjcm.00921-21

220. Acharya CB, Schrom J, Mitchell AM, Coil DA, Marquez C, Rojas S, et al. No Significant Difference in Viral Load Between Vaccinated and Unvaccinated, Asymptomatic and Symptomatic Groups When Infected with SARS-CoV-2 Delta Variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.28.21264262

221. Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters CE, Ainslie KEC, et al. REACT-1 round 13 final report:

exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.02.21262979

222. Khan. A, Wei D-Q, Kousar K, Abubaker J, Ahmad S, Ali J, et al. Preliminary Structural Data Revealed That the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants RBD Binds to ACE2 Receptor Stronger Than the Wild Type to Enhance the Infectivity. ChemBioChem [Internet]. Wiley; 2021;22:2641–9. Recuperado de: https://doi.org/10.1002%2Fcbic.202100191

223. Stern A, Fleishon S, Kustin T, Mandelboim M, Erster O, Mendelson E, et al. The unique evolutionary dynamics of the SARS-CoV-2 Delta variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.05.21261642

224. Mishra A, Kumar N, Bhatia S, Aasdev A, Kanniappan S, Thayasekhar A, et al. Natural infection of SARS-CoV-2 delta variant in Asiatic lions (Panthera leo persica) in India. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.02.450663

225. Lopez E, Haycroft ER, Adair A, Mordant FL, ONeill MT, Pymm P, et al. Simultaneous evaluation of antibodies that inhibit SARS-CoV-2 variants via multiplex assay. JCI Insight [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1172%2Fjci.insight.150012

226. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.07.21260122

227. Liu H, Zhang J, Cai J, Deng X, Peng C, Chen X, et al. Herd immunity induced by COVID-19 vaccination programs to suppress epidemics caused by SARS-CoV-2 wild type and variants in China. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.23.21261013

228. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher

compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. Journal of Travel Medicine [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1093%2Fjtm%2Ftaab124

229. Kannan SR, Spratt AN, Cohen AR, Naqvi SH, Chand HS, Quinn TP, et al. Evolutionary analysis of the Delta and Delta Plus variants of the SARS-CoV-2 viruses. Journal of Autoimmunity [Internet]. Elsevier BV; 2021;124:102715. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jaut.2021.102715

230. Abe T, Arita M. Genomic Surveillance in Japan of AY.29A New Sub-lineage of SARS-CoV-2 Delta Variant with C5239T and T5514C Mutations. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.20.21263869

231. Tani-Sassa C, Iwasaki Y, Ichimura N, Nagano K, Takatsuki Y, Yuasa S, et al. Viral loads and profile of the patients infected with SARS-CoV-2 Delta, Alpha or R.1 variants in Tokyo. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.21.21263879

232. Suratekar R, Ghosh P, Niesen MJM, Donadio G, Anand P, Soundararajan V, et al. High diversity in Delta variant across countries revealed via genome-wide analysis of SARS-CoV-2 beyond the Spike protein. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.01.458647

233. Patané J, Viala V, Lima L, Martins A, Barros C, Marqueze E, et al. SARS-CoV-2 Delta variant of concern in Brazil - multiple introductions, communitary transmission, and early signs of local evolution. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.15.21262846

234. Riley S, Wang H, Eales O, Haw D, Walters CE, Ainslie KEC, et al. REACT-1 round 12 report: resurgence of SARS-CoV-2 infections in England associated with increased frequency of the Delta variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.17.21259103

235. Dyer O. Covid-19: Unvaccinated face 11 times risk of death from delta variant, CDC data show. BMJ [Internet]. BMJ; 2021;n2282. Recuperado de: https://doi.org/10.1136%2Fbmj.n2282

236. Kumar A, Asghar A, Raza K, Narayan RK, Jha RK, Satyam A, et al. Demographic characteristics of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant infections in Indian population. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.23.21263948

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

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

239. Yang Y, Zang J, Xu S, Zhang X, Yuan S, Lavillette D, et al. Efficacy of ancestral receptor-binding domain, S1 and trimeric spike protein vaccines against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7, B.1.351, and B.1.617.1. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.02.446698

240. Edara V-V, Pinsky BA, Suthar MS, Lai L, Davis-Gardner ME, Floyd K, et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021;385:664–6. Recuperado de: https://doi.org/10.1056%2Fnejmc2107799

241. Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.06.21261707

242. Ghosh A, Walia S, Rattan R, Kanampalliwar A, Jha A, Aggarwal S, et al. Genomic profiles of vaccine breakthrough SARS-CoV-2 strains from Odisha, India. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.16.21261912

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

244. Chaudhari AM, Kumar D, Joshi M, Patel A, Joshi C. E156G and Arg158, Phe-157/del mutation in NTD of spike protein in B.1.617.2 lineage of SARS-CoV-2 leads to immune evasion through antibody escape. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.06.07.447321

245. Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, Atari N, Kliker L, Regev-Yochay G, et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. Eurosurveillance [Internet]. European Centre for Disease Control; Prevention (ECDC); 2021;26. Recuperado de: https://doi.org/10.2807%2F1560-7917.es.2021.26.26.2100557

246. Barlow RS, Jian K, Larson L. Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection During a Delta Variant Epidemic Surge in Multnomah County, Oregon, July 2021. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.30.21262446

247. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, and KE. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance Eight U.S. Locations, December 2020August 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:1167–9. Recuperado de: https://doi.org/10.15585%2Fmmwr.mm7034e4

248. Sapkal GN, Yadav PD, Sahay RR, Deshpande G, Gupta N, Nyayanit DA, et al. Neutralization of Delta variant with sera of Covishield vaccinees and COVID-19 recovered vaccinated individuals. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.01.450676

249. Vaishya R, Malani A, Mendiratta L, Butta H, Sibal A, Singh SK, et al. ChAdOx1 n-COV 19 Vaccine Protected Health Care Workers From Severe Infection Caused by the Variants. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.mayocp.2021.07.016

250. Kumar VJ, Sowpati DT, Munigela A, Banu S, Siva AB, Sasikala M, et al. Clinical outcomes in vaccinated individuals hospitalized with Delta variant of SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.13.21260417

251. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. Cell Host & Microbe [Internet]. Elsevier BV; 2021;29:1124–1136.e11. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.chom.2021.06.006

252. Baral P, Bhattarai N, Hossen ML, Stebliankin V, Gerstman BS, Narasimhan G, et al. Mutation-induced Changes in the Receptor-binding Interface of the SARS-CoV-2 Delta Variant B.1.617.2 and Implications for Immune Evasion. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.17.452576

253. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, Dcosta BM, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.19.452771

254. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.28.21261295

255. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HAA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.11.21261885

256. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant National Healthcare Safety Network, March 1August 1, 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control MMWR Office; 2021;70:1163–6. Recuperado de: https://doi.org/10.15585%2Fmmwr.mm7034e3

257. Glatman-Freedman A, Hershkovitz Y, Kaufman Z, Dichtiar R, Keinan-Boker L, Bromberg M. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine in Adolescents during Outbreak of SARS-CoV-2 Delta Variant Infection, Israel, 2021. Emerg Infect Dis. 2021;27.

258. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.28.21264260

259. Wang B, Goh YS, Fong S-W, Young BE, Ngoh EZX, Chavatte J-M, et al. Resistance of SARS-CoV-2 Delta variant to neutralization by BNT162b2-elicited antibodies in Asians. The Lancet Regional Health - Western Pacific [Internet]. Elsevier BV; 2021;15:100276. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.lanwpc.2021.100276

260. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Jeppson GE, O'Connor DH, Friedrich TC, et al. Vaccinated and unvaccinated individuals have similar viral loads in communities with a high prevalence of the SARS-CoV-2 delta variant. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.07.31.21261387

261. Blaiszik B, Graziani C, Olds JL, Foster I. The Delta Variant Had Negligible Impact on COVID-19 Vaccine Effectiveness in the USA. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.18.21263783

262. Ayass MA, Zhang J, Zhu K, Cao W, Griko N, Pashkov V, et al. The Impact of New SARS-CoV-2 Variants on Vaccine Breakthrough: A Pilot Study on Spreading Infection in the Communities. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.21.21263898

263. Predominance of Delta variant among the COVID-19 vaccinated and unvaccinated individuals, India, May 2021. Journal of Infection [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2021.08.006

264. Baj A, Novazzi F, Pasciuta R, Genoni A, Ferrante FD, Valli M, et al. Breakthrough Infections of E484K-Harboring SARS-CoV-2 Delta Variant, Lombardy, Italy. Emerging Infectious Diseases [Internet]. Centers for Disease Control; Prevention (CDC); 2021;27. Recuperado de: https://doi.org/10.3201%2Feid2712.211792

265. Li X, Huang Y, Wang W, Jing Q, Zhang C, Qin P, et al. Efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: A test-negative case-control real-world study. Emerging Microbes & Infections [Internet]. Informa UK Limited; 2021;1–32. Recuperado de: https://doi.org/10.1080%2F22221751.2021.1969291

266. Patamatamkul S, Thammawat S, Buranrat B. Induction of robust neutralizing antibodies against the COVID-19 Delta variant with ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 as a booster following a primary vaccination series with CoronaVac. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.25.21264099

267. Behrens GM, Cossmann A, Stankov MV, Nehlmeier I, Kempf A, Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2021;398:1041–2. Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fs0140-6736%2821%2901891-2

268. Kislaya I, Rodrigues EF, Borges V, Gomes JP, Sousa C, Almeida JP, et al. Delta variant and mRNA Covid-19 vaccines effectiveness: higher odds of vaccine infection breakthroughs. Cold Spring

Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.14.21262020

269. Seppala E, Veneti L, Starrfelt J, Danielsen AS, Bragstad K, Hungnes O, et al. Vaccine effectiveness against infection with the Delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021. Eurosurveillance [Internet]. European Centre for Disease Control; Prevention (ECDC); 2021;26. Recuperado de: https://doi.org/10.2807%2F1560-7917.es.2021.26.35.2100793

270. Cai C, Liu Y, Zeng S, Shen H, Han Y. The efficacy of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. Molecular Therapy [Internet]. Elsevier BV; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1016%2Fj.ymthe.2021.09.024

271. Liu H, Wei P, Zhang Q, Aviszus K, Linderberger J, Yang J, et al. The Lambda variant of SARS-CoV-2 has a better chance than the Delta variant to escape vaccines. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.25.457692

272. Ying B, Whitener B, VanBlargan LA, Hassan AO, Shrihari S, Liang C-Y, et al. Protective activity of mRNA vaccines against ancestral and variant SARS-CoV-2 strains. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.25.457693

273. Head JR, Andrejko KL, Remais JV. Model-based assessment of SARS-CoV-2 Delta variant transmission dynamics within partially vaccinated K-12 school populations. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.08.20.21262389

274. McKeigue PM, McAllister DA, Hutchinson SJ, Robertson C, Stockton D, and HMC. Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.12.21263448

275. Hammerschmidt SI, Bosnjak B, Bernhardt G, Friedrichsen M, Ravens I, Dopfer-Jablonka A, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Delta variant after heterologous and homologous BNT162b2 or

ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Cellular & Molecular Immunology [Internet]. Springer Science; Business Media LLC; 2021;18:2455–6. Recuperado de: https://doi.org/10.1038%2Fs41423-021-00755-z

276. Chen X, Wang W, Chen X, Wu Q, Sun R, Ge S, et al. Prediction of long-term kinetics of vaccine-elicited neutralizing antibody and time-varying vaccine-specific efficacy against the SARS-CoV-2 Delta variant by clinical endpoint. Cold Spring Harbor Laboratory; 2021; Recuperado de: https://doi.org/10.1101%2F2021.09.23.21263715

277. Cai C, Liu Y, Zeng S, Shen H, Han Y. The efficacy of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. Molecular Therapy [Internet]. 2021 [citado 7 de outubro de 2021];S1525001621004792. Recuperado de: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001621004792