Boletim 012/2021: CEM COVID_AMB

Variantes do SARS-CoV-2: o que significam e qual o seu impacto na pandemia

Introdução:

Desde o início da pandemia causada pela COVID-19, relatos de eventos incomuns de saúde pública possivelmente relacionados às variantes do SARS-CoV-2 são monitorados globalmente. Este monitoramento avalia se as variantes do SARS-CoV-2 resultam em alterações em vários dos seus atributos, como sua transmissibilidade, apresentação clínica e gravidade, possibilidade de reinfecções ou se impactam nas diversas medidas de controle, incluindo testes diagnósticos, intervenções terapêuticas e vacinas.

O surgimento de mutações é um evento natural e esperado dentro do processo evolutivo dos vírus, caracterizando-se como um subproduto natural da replicação viral. De maneira geral, as taxas de mutações dos vírus RNA são substancialmente mais altas do que as dos vírus DNA. Os coronavírus, no entanto, quando comparados à maioria dos vírus RNA, como por exemplo o vírus influenza, apresentam menor frequência de mutações, fenômeno este creditado à codificação de uma enzima que corrige alguns dos erros cometidos durante a sua replicação.

Na maioria dos casos, o destino de uma mutação recém-surgida é determinado pela seleção natural. As mutações que conferem uma vantagem competitiva em relação à replicação viral, transmissão ou escape da imunidade aumentarão em frequência, enquanto aquelas que reduzem o "*fitness*" viral tendem a desaparecer da população de vírus circulantes.

O SARS-CoV-2, a partir de sua caracterização genômica inicial, se divide em diferentes grupos genéticos ou clados. Os grupos genéticos virais que circulam no mundo (também denominados linhagens) são definidos de acordo com a presença de mutações específicas. Neste contexto evolutivo e de pressão de seleção, mutações adicionais podem surgir, motivando diferenças dentro de cada linhagem ou grupo genético (conhecidas como variantes).

Embora os termos mutação, variante e cepa sejam frequentemente usados de forma intercambiável ao se descrever epidemiologia do SARS-CoV-2, faz-se necessário estabelecer as diferenças entre eles. O termo mutação refere-se à mudança, de fato, em determinada sequência genômica: por exemplo D614G é uma substituição do aspartato pela glicina na posição 614 da glicoproteína de espícula (S). Um grupo de coronavírus que compartilham o mesmo conjunto herdado de diferentes mutações é denominado variante. Se mutações suficientes se acumularem em uma linhagem, os vírus podem evoluir com marcantes diferenças no seu fenótipo e na forma como atuam (por exemplo, diferença na antigenicidade, transmissibilidade ou virulência). Essas linhagens são

conhecidas como cepas. A COVID-19 é causada por uma cepa de coronavírus conhecida como SARS-CoV-2.

Ao longo da pandemia, surgiram diversas variantes do SARS-CoV-2. Algumas destas variantes suscitam preocupações pelo risco de alterarem o curso da pandemia ou comprometer a eficácia das vacinas. Desta forma, frente à detecção de novas variantes do SARS-CoV-2, torna-se imperativa a necessidade de avaliarmos os potenciais benefícios adaptativos dessas mutações e de seu efeito na transmissibilidade e capacidade de disseminação do vírus, da alteração de antigenicidade e de virulência.

É importante reconhecer que a capacidade de sequenciamento genômico dos vírus circulantes é bastante heterogênea nos diversos países no mundo, com uma representatividade desequilibrada dos dados de vigilância provenientes dos países de alta renda. Esse viés deve ser sempre levado em conta ao avaliarmos a prevalência das diversas variantes em um local e sua frequência relativa.

Do ponto de vista conceitual a OMS, o ECDC e o CDC utilizam critérios próprios para a definição e classificação das variantes identificadas. Desta forma, nem sempre existe uniformidade nas classificações das variantes por estas diferentes entidades.

Variantes de interesse (VOI, do inglês variants of interest):

Define-se uma variante de interesse como sendo uma variante com marcadores genéticos específicos que tenham sido associados a alterações na capacidade de ligação do receptor, redução da neutralização dos anticorpos gerados após infecção prévia ou vacinação, redução da eficácia de tratamentos, impacto potencial na performance dos testes diagnósticos ou expectativa de aumento na transmissibilidade ou na gravidade da doença. No entanto, as evidências são preliminares ou ainda estão associadas a incertezas, impossibilitando uma consistência na interpretação dos dados.

Exemplos de variantes de interesse (VOI):

- **B.1.525:** Uma variante da linhagem B.1.525 foi identificada no Reino Unido e na Nigéria a partir de dezembro de 2020. A variante carrega algumas das mesmas mutações da linhagem B.1.1.7, incluindo E484K e a exclusão H69-V70. Ela também carrega a mutação Q677H.
- **B.1.526:** Identificada em Nova York, em novembro de 2020. A variante aparece em duas formas: uma com a mutação do pico E484K na proteína S, que contribui para a capacidade do vírus escapar de anticorpos, e outra com a mutação S477N, que parece ajudar o vírus a se ligar mais fortemente às células humanas.

P.2: identificada no Brasil, em abril de 2020. A variante carrega as mutações na proteína S: E484K, D614G e V1176F. Mostrou-se associada a potencial redução na capacidade de neutralização tanto em soro de indivíduos vacinados como ao tratamento com anticorpos monoclonais.

Variantes de preocupação (VOC, do inglês variants of concern):

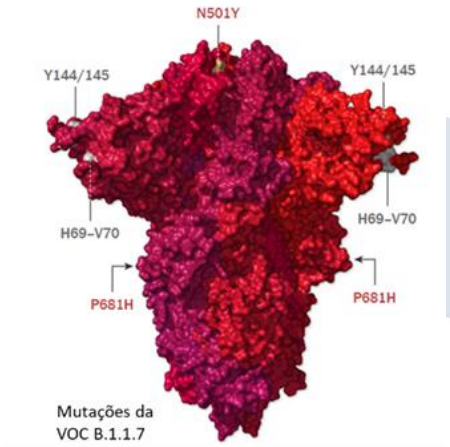
Uma variante para a qual já há evidências claras indicando aumento da transmissibilidade, doença mais grave (por exemplo, aumento de internações ou óbitos),

redução significativa da capacidade de neutralização por anticorpos gerados durante infecção anterior ou vacinação, redução da eficácia de tratamentos ou vacinas ou falhas de detecção de **diagnóstico.**

Exemplos de Variantes de preocupação (VOC):

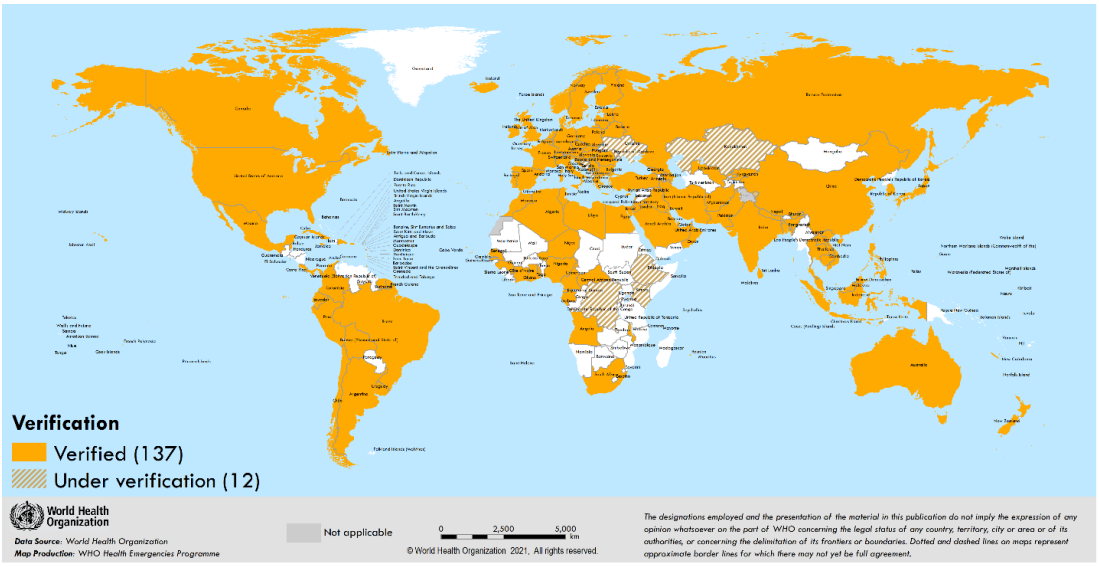
- **B.1.1.7:** Este grupo de coronavírus foi identificado no Reino Unido, em dezembro de 2020, sendo denominado VOC 202012/01. A variante também é conhecida como 20I/501Y.V1, ou simplesmente chamada B.1.1.7. A variante contém a mutação de interesse N501Y no sítio de ligação do receptor RBD (figura 1).

Figura 1. Principais mutações da VOC B.1.1.7



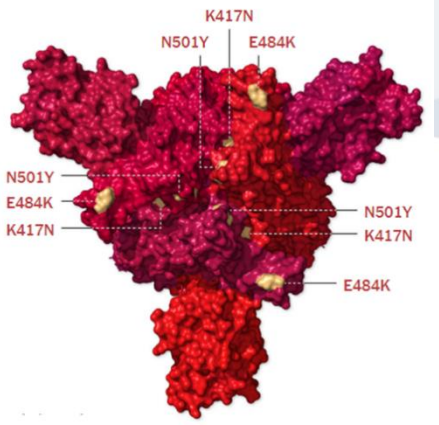
Após sua identificação, ela rapidamente emergiu em outros países e aumentou sua circulação a uma taxa exponencial (figura 2). Os coronavírus da linhagem B.1.1.7 mostraram-se 30 a 50% mais infecciosos do que outras variantes em circulação. Apesar de haver dados preliminares que sugerem maior gravidade, com base em internações e taxas de letalidade, estudos mais robustos que sustentem essa hipótese ainda estão em andamento. Não há impacto relevante na suscetibilidade aos tratamentos de anticorpos monoclonais e observou-se impacto mínimo na capacidade de neutralização em soro de convalescente ou pós-vacinação. Estudos de fase 3, de eficácia, assim como estudos de efetividade, de mundo real, em diversos locais também sugerem não haver impacto relevante desta variante na performance das vacinas estudadas.

Figura 2. Países, territórios e áreas que informam identificação da VOC 202012/01 do SARS-CoV-2, (Maio de 2021)



- **B.1.351:** Uma variante conhecida como 20H/501Y.V2, da linhagem B.1.351 de coronavírus, foi identificada pela primeira vez na África do Sul em dezembro de 2020. As principais mutações encontradas no sítio de ligação do receptor (*receptor binding domain*, RBD) são a K417N, E484K e a N501Y (figura 3).

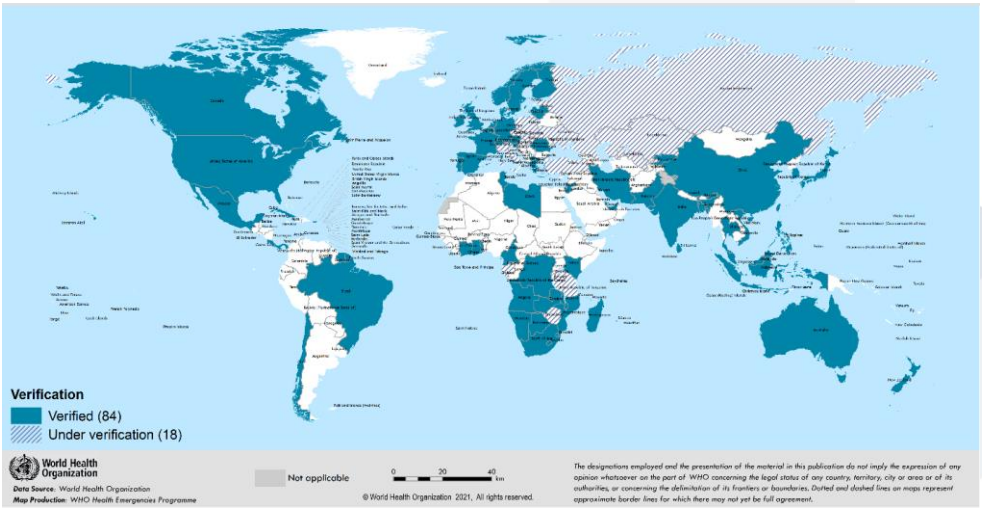
Figura 3. Principais mutações da VOC B.1.351



Esta variante tem despertado particular preocupação da comunidade científica em consequência de alguns dos seus atributos. Entre eles, destacam-se a sua maior transmissibilidade (~50% maior), sua reduzida susceptibilidade aos tratamentos com anticorpos monoclonais, além da menor capacidade de neutralização em soro de convalescentes ou pós-vacinação (nestes estudos *in vitro* esta foi a variante de preocupação que demonstrou até o momento maior potencial de redução de capacidade de neutralização seja após infecção ou após a vacinação). Em estudo realizado na África

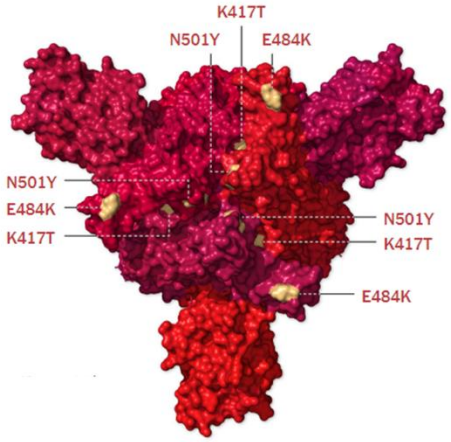
do Sul, voluntários que receberam a vacina Astra-Zeneca/Oxford não apresentaram proteção relevante contra COVID-19 sintomática, sendo que esse imunizante foi descontinuado nesse país. Nos estudos com a vacina subunitária da Novavax e com a vacina de vetor não replicante Ad26 da Janssen, apesar de performances inferiores às observadas em estudos realizados em países com circulação de outras variantes, houve demonstração de proteção contra a COVID-19 sintomática entre os vacinados. A vacina de RNAm da Pfizer apresentou resultados bastante robustos de eficácia e de efetividade contra formas graves da COVID-19, de 100%, respectivamente, na África do Sul (dados preliminares) e no Catar.

Figura 4. Países, territórios e áreas relatando identificação da variante 501Y.V2 do SARS-CoV-2, (Maio 2021).



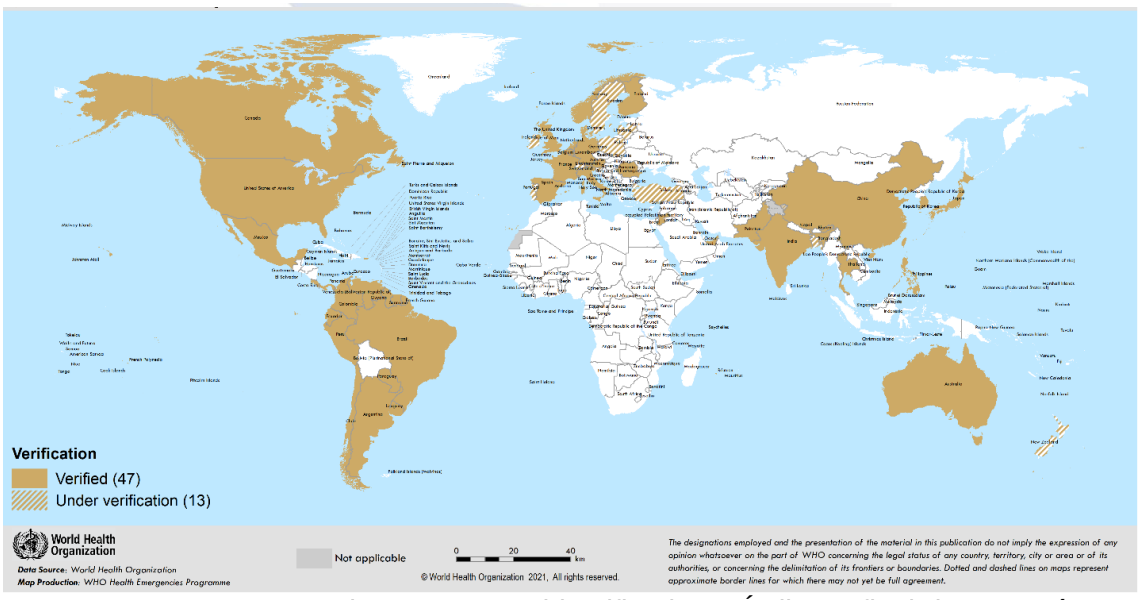
- **P.1:** A variante conhecida como 20J/501Y.V3, da linhagem P.1, é considerada um desdobramento da linhagem B.1.1.28. A variante contém como principais mutações de interesse no sítio de ligação do receptor RBD a K417T, a E484K e a N501Y (figura 5), algumas delas também presentes na variante B.1351, identificada na África do Sul.

Figura 5. Principais mutações da VOC P.1



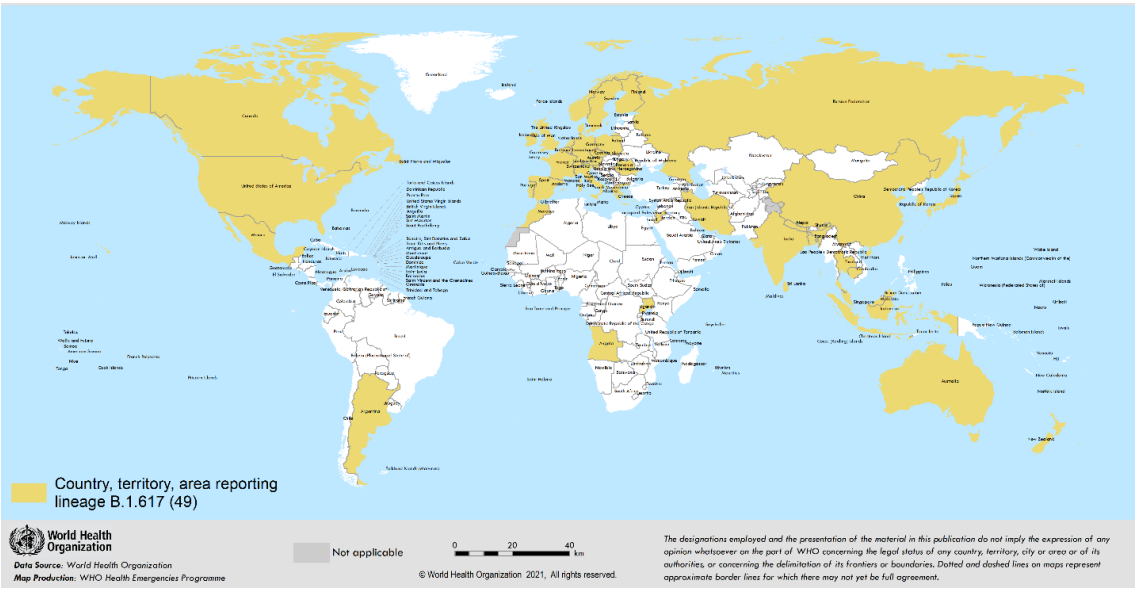
A variante P.1 surgiu no final de 2020 em Manaus, no Brasil. Rapidamente tornou-se a variante protagonista em todo o território brasileiro e em diversos outros locais (figura 6). Em relação aos atributos desta variante verificou-se diminuição significativa da suscetibilidade ao tratamento com anticorpos monoclonais, além de neutralização reduzida em soro de convalescente e pós-vacinação. Estudo de efetividade conduzido na cidade de Manaus, em trabalhadores da área da saúde, em um período de predomínio de circulação desta variante, mostrou efetividade de 49.6% [95% CI, 11.3 - 71.4] da vacina Coronavac, durante o período de 14 dias ou mais após receber a primeira dose, na prevenção de COVID-19 sintomática.

Figura 6: Países, territórios e áreas relatando identificação da variante P.1 do SARS-CoV-2 (Maio 2021).



- **B.1.617:** A variante B.1.617, identificada na Índia no final de 2020, é a quarta a ser designada pela OMS como sendo de preocupação global, já tendo sido detectada em diversos países (figura 7). A variante B.1.617 contém três sub-linhagens (B.1.617.1; B.1.617.2 e B.1.617.3), que diferem entre si por mutações potencialmente relevantes, localizadas na proteína S, assim como na prevalência de detecção global. Esta variante apesar de apresentar mais de uma dúzia de mutações, é conhecida como de "mutante duplo" por causa de duas mutações proeminentes: E484Q e L452R. Análises preliminares conduzidas pela OMS identificaram que as variantes B.1.617.1 e B.1.617.2 têm uma taxa de crescimento substancialmente maior do que outras variantes circulantes na Índia, sugerindo potencial aumento da sua transmissibilidade. O impacto potencial da linhagem B.1.617 sobre a eficácia de vacinas ou tratamentos, ou riscos de reinfecção, permanecem incertos. Estudos laboratoriais preliminares, ainda não revisados por pares, mostram uma discreta redução da neutralização por anticorpos, sugerindo que o impacto desta variante na efetividade das vacinas no mundo real deva ser limitado.

Figura 7. Países, territórios e áreas relatando identificação de variantes B.1.617.1, B.1.617.2 ou B.1.617.3 do SARS-CoV-2 (Maio 2021).



O CDC utiliza ainda uma terceira categoria de variantes:

Variantes de grandes Consequências (do inglês *variants of high consequence*):

Uma variante de grandes consequências, além das características de uma variante de preocupação, tem ainda evidências claras de que as medidas de prevenção ou contramedidas médicas têm efetividade significativamente reduzida em comparação às variantes que circularam anteriormente. Felizmente, até o momento nenhuma variante foi identificada com estas características.

Em resumo, o monitoramento e sequenciamento genômico dos vírus circulantes globalmente é uma ferramenta indispensável para a compreensão da dinâmica epidemiologia do SARS-CoV-2. Os estudos laboratoriais demonstram que entre as variantes de preocupação identificadas pela OMS (B.1.1.7; B.1351; P.1 e B.1.617), aquela que tem gerado mais atenção no que diz respeito à redução de capacidade de neutralização em soro de indivíduos previamente infectados ou após vacinação é a VOC B.1.351, seguida da P.1 e da B.1.1.7. Ainda não há dados que nos permitam avaliar com consistência o impacto da variante B.1.617. Aqui vale destacar que estes estudos de reduzida neutralização são avaliações in vitro, que não necessariamente antecipam como as respostas às vacinas irão se comportar nas populações vacinadas no mundo real. Na ausência de correlatos de proteção identificados até o momento, ficam fragilizadas as extrapolações destes estudos *in vitro* para os dados de performance das vacinas. Entretanto, várias companhias farmacêuticas já trabalham com novas formulações de suas vacinas incorporando as informações de algumas destas variantes de preocupação recém identificadas em suas composições, com o intuito de oferecer rápidas respostas ao eventual surgimento de variantes que se mostrem não susceptíveis

às atuais formulações das vacinas ou que demonstrem indução de respostas protetoras de curta duração.

Referências:

1. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 11 May 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2021
2. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions Updated May 12, 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html
3. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 11 May 2021. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern
4. PAHO. Epidemiological update: Variants of SARS-CoV-2 in the Americas. Disponível em https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-jan-26-phe-epi-update-SARS-CoV-2-updated.pdf
5. Lauring A S. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?. JAMA February 9, 2021. 325(6): 529-31
6. Moore J & Offitt P. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. JAMA Published online January 28, 2021. E1-2
7. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *CMMID.* Preprint published online December 23, 2020. Updated December 31, 2020. doi:10.1101/2020.12. 24.20248822
8. Weissman D, Alameh M-G, de Silva T, et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *Cell Host Microbe*. 2020; S193131282030634X
9. Public Health England, 2021. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. (Technical Briefing No. 10). Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf
10. Abu-Raddad L.J. et al. Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N. Engl. J. Med. NEJMc2104974 (2021) doi:10.1056/NEJMc2104974.
11. 4. Mahase, E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 372, n158 (2021).
12. Emary, K. R. W. 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. Lancet 397, 1351–1362 (2021).
13. Bernal, J. L. et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. medRxiv 2021.03.01.21252652 (2021). doi:10.1101/2021.03.01.21252652.

14. Hall, V. J. et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). SSRN Electron. J. (2021) doi:10.2139/ssrn.3790399
15. Edara, V.-V., Lai, L., Sahoo, M., et al 2021. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. bioRxiv 2021.05.09.443299. https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299
16. Madhi, S. A. et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N. Engl. J. Med. NEJMoa2102214 (2021). doi:10.1056/NEJMoa2102214.
17. Wang, P. et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. bioRxiv Prepr. Serv. Biol. 2021.03.01.433466 (2021) doi:10.1101/2021.03.01.433466
18. Hitchings, M. D. et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv 2021.04.07.21255081 (2021) doi:10.1101/2021.04.07.21255081.

São Paulo, 19 de maio de 2021.

Comitê Extraordinário e Monitoramento Covid-19