

INFORME TÉCNICO 2

PRINCIPAIS VARIANTES EM CIRCULAÇÃO NO MUNDO

Laís Valéria Rezende Fiuza

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Jamile Mendonça Gusmão Cunha

Universidade Salvador (UNIFACS)

Tonya Azevedo Duarte

Professora da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Andréa Mendonça Gusmão Cunha

Professora da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e da Universidade de Tecnologia e Ciência (UNIFTC) - E-mail: andrea.virologia@gmail.com

É da natureza dos vírus sofrer mutações (BURKI, 2021), sendo os vírus de RNA (ácido ribonucleico) mais propensos a sofrê-las quando comparados com os vírus de DNA (ácido desoxirribonucleico) (LAURING e HODCROFT, 2021). No entanto, é previsto que grande parte das novas mutações seja danosa e de curto prazo, porém, as que persistem podem ser neutras ou vantajosas para eficiência viral, sendo ocasionada por acúmulo gradativo de mutações no genoma do agente infeccioso (VOLZ et al., 2021).

Ademais, antes de dar continuidade, é importante o entendimento dos termos variante, mutação e linhagem, que serão explicados resumidamente para não serem confundidos. A mutação acontece quando ocorre uma mudança na sequência do RNA ou DNA no momento da replicação viral, podendo ser benéfica, maléfica ou neutra ao vírus, levando a uma nova variante, que é quando as sequências genéticas que sofreram mutação se tornam fixas, passando a tê-las em seu genoma e, com isso, se distinguindo do vírus anterior. A linhagem é um conjunto dessas variantes originadas de um vírus ancestral comum.

Outrossim, não seria diferente com o vírus SARS-CoV-2, pertencente à família Coronaviridae; possui um genoma de RNA (FIUZA et al., 2020) e está gerando preocupação a nível global, por conta do surgimento de novas mutações e variantes. Entretanto, enquanto a pandemia persistir haverá a possibilidade do acúmulo de mutações favoráveis ao vírus, pois à medida que a transmissão viral aumenta, cresce também a chance do surgimento de novas variantes, favorecendo o agente patogênico na obtenção de benefícios, como a disseminação viral e evasão imunológica, que podem afetar o desenvolvimento das vacinas e sua eficácia em gerar resposta imune ao organismo.

A diminuição de novas infecções poderá ocorrer por aplicação de vacinas eficazes, gerando imunidade populacional global. É importante que todas as sequências genéticas das novas variantes sejam colocadas em plataformas internacionais, como o GISAID (Iniciativa Global para Compartilhamento de Todos os Dados da Influenza), possibilitando o compartilhamento das análises em todo o mundo (KORBER et al., 2020; FONTANET et al., 2021; SHEN et al., 2021).

No dia 31 de maio de 2021 a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou as variantes do SARS-CoV-2 em VOIs (variantes de preocupação) e VOCs (variantes de interesse) para letras do alfabeto grego, no intuito de facilitar a comunicação e memorização, minimizando a complexidade das nomenclaturas alfanuméricas e também para não estigmatizar os países onde foram detectadas as variantes primeiramente.

Decidiram o uso do alfabeto grego por ser genérico, e quando se utilizar todas as 24 letras, outros nomes serão considerados (KONINGS et al., 2021). Dentre as variantes de preocupação, passarão a ser chamadas: Alpha (B.1.1.7 – Reino Unido), Beta (B.1.351 – África do Sul), Gamma (P.1 – Brasil) e Delta (B.1.617.2 – Índia) (Tabela 1).

E dentre as variantes de interesse: Epsilon (B.1.427/B.1.429 – Estados Unidos), Zeta (P.2 – Brasil), Eta (B.1.525 – Reino Unido e Nigéria), Theta (P.3 – Filipinas), Iota (B.1.526 – Estados Unidos), Kappa (B.1.617.1 – Índia) e Lambda (C.37 – Peru) (Tabela 2). A nova nomeação não objetiva substituir os nomes já existentes, os quais continuarão a ser utilizados no campo da pesquisa.

Tabela 1. Nova nomeação das Variantes de Preocupação (VOI)

Denominação WHO	Linhagem Origem	Clado/Linhagem GISAID	Clado Nextstrain	Amostras documentadas anteriormente (mês/ano)	Data da designação
Alpha	B.1.1.7	GRY GR/501Y.V1	20I (V1)	Reino Unido (09/20)	18 dez 2020
Beta	B.1. 351	GH/501Y.V2	20H (V2)	África do Sul (05/20)	18 dez 2020
Gamma	P.1	GH/501Y.V3	20J (V3)	Brasil (11/20)	11 jan 2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	Índia (10/20)	VOI - 4abri 2021 VOC - 11 mai 2021

Fonte: World Health Organization, WHO.

Para mais informações, acesse: [Link](#) de acesso.

Tabela 2. Nova nomeação das Variantes de Interesse (VOC)

Denominação WHO	Linhagem Origem	Clado/Linhagem GISAID	Clado Nextstrain	Amostras documentadas anteriormente (mês/ano)	Data da designação
Épsilon	B.1.427/B.1.429	GH.452R.V1	21C	EUA (03/20)	05 mar 2021
Zeta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brasil (05/20)	17 mar 2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Vários países (12/20)	17 mar 2021

Denominação WHO	Linhagem Origem	Clado/Linhagem GISAID	Clado Nextstrain	Amostras documentadas anteriormente (mês/ano)	Data da designação
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Vários países (12/20)	17 mar 2021
Theta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Filipinas (01/21)	24 mar 2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	EUA (11/20)	24 mar 2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Índia (10/20)	4 abri 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D	Peru (08/20)	14 jun 2021

Fonte: World Health Organization, WHO.

Para mais informações, acesse: [Link de acesso.](#)

A primeira mutação importante do SARS-CoV-2 ocorreu no gene decodificador da proteína Spike em D614G, no início de 2020, mediante substituição do ácido aspártico pela glicina na posição 614, tornando o vírus mais infeccioso e com uma maior afinidade com o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2). Essa nova variante substituiu a variante parental D614, se espalhou globalmente e se tornou a variante dominante da pandemia (ZHOU et al., 2021).

A tabela 3 apresenta algumas variantes e suas mutações que estão em circulação ao redor do mundo atualmente (junho de 2021). São indicadas as principais substituições e deleções relacionadas a proteína Spike, ressaltando que existem outras mutações em várias regiões do vírus, não descritas no informe técnico (Tabela 3).

Detectada pela primeira vez	Denominação (Sinonímia)	Mutações no gene da Proteína Spike (S)	Vantagem para o vírus	Curiosidades
Brasil – São Paulo Fevereiro de 2020 ¹⁷	B.1.1.28	E484k K417N N501Y	Redução da neutralização ¹⁶	Nessa linhagem, é possível se ter uma coinfeção, ou seja, a pessoa ser infectada simultaneamente pela B.1.1.28 e outras linhagens. ³
Argentina Europa Fevereiro de 2020 ¹⁷	B.1.1.33	E484K V445A Δ256-258 Δ141-144 Δ211	Redução da neutralização ¹⁶	A primeira detecção global foi na Argentina e Estados Unidos na primeira semana de março de 2020. ¹⁷
Estados Unidos ⁹ Março de 2020	B.1.427 B.1.429 (EPSILON)	D614G L452R S131 W152C	Estabilização entre a proteína Spike e o receptor ACE2 ¹¹ Redução de neutralização ¹¹ Pequeno aumento na infecção de células 293T ¹¹ Aumento da afinidade para ACE2 ¹¹	No início de fevereiro encontrou-se esta variante em mais da metade das amostras que foram testadas em Los Angeles; desde então se teve uma redução na maior parte dos Estados Unidos em relação à presença dessa variante nas amostras testadas. ²⁷
Brasil – Rio de Janeiro Abril de 2020 ⁹	P.2 B.1.1.28.2 (ZETA)	E484K D614G V1176F	Aumento da transmissibilidade ¹⁵ Redução da neutralização ¹⁶	A vacina BBV152 (Covaxin) demonstrou neutralização para essa variante. ²⁴
Dinamarca Abril de 2020	B.1.1.298	D614G 1692V M1229I ΔH69 ΔV70	Pouco conhecido	Com a testagem em massa e o bloqueio, o Instituto Estadual de Soro (SSI) da Dinamarca, no dia 19 de novembro de 2020, informou que essa variante havia sido extinta. ²²
África do Sul ⁹ Maio de 2020	B.1.351 501Y.V2	N501Y K417N	Redução da neutralização ¹³ Aumento da transmissibilidade ~50% ¹³	A vacina BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) obteve eficácia de 75,0%. ¹

Detectada pela primeira vez	Denominação (Sinonímia)	Mutações no gene da Proteína Spike (S)	Vantagem para o vírus	Curiosidades
Peru ⁹ Agosto de 2020	C.37 (LAMBDA)	D614G F490S L452Q	Pouco conhecido	Especialistas do Instituto Nacional de Saúde (INS) informaram que até o momento todas as vacinas administradas no país são eficazes contra essa variante
Sudeste da Inglaterra ⁹ Setembro de 2020	B.1.1.7 501Y.V1 (ALPHA)	A570D D1118H D614G N501Y P681H S982A T716I 69 del 70 del 144 del	Redução da neutralização ¹² Aumento da infecciosidade em duas vezes ¹² Afinidade aumentada para ACE2 ¹⁴	A vacina BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) obteve eficácia de 89,5%. ¹ A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) oferece proteção de 75% contra esta variante. ² Em abril de 2021 era a dominante nos Estados Unidos. ⁷
Maharashtra, Índia Outubro de 2020 ⁹	B.1.617	L452R P681R D614G E484Q Q1071H T19R 157 del 158 del T478K D950N	Redução potencial da neutralização ¹³	Variante causadora da segunda onda na Índia. ⁶ Possui sub-linhagens: B.1.617.1, B.1.617.2 e B.1.617.3 apresentando substituições e exclusões de nucleotídeo único. ⁶ A vacina BBV152 foi eficaz para neutralização dessa variante. ⁶ A OMS informou ser mais transmissível e classificou como “uma variante preocupante em nível global”. Segundo o ministro da saúde britânico, é 40% mais transmissível que a variante B.1.1.7 e já é a variante (B.1.617) dominante no Reino Unido. ⁸
Maharashtra, Índia Outubro de 2020	B.1.617.1 (KAPPA)	D614G E484Q G142D L452R P681R Q1071H T951	Redução potencial da neutralização. ¹³	Variante prevalente na Índia. ²⁸

Detectada pela primeira vez	Denominação (Sinonímia)	Mutações no gene da Proteína Spike (S)	Vantagem para o vírus	Curiosidades
Maharashtra, Índia Outubro de 2020	B.1.617.2 (DELTA)	D614G D950N G142D L452R P681R R158G T19R T478K 156 del 157 del	Aumento da transmissibilidade ¹³ Redução potencial da neutralização ¹³	De acordo com a Public Health England (PHE) é a mais transmissível da linhagem B.1.617 e a que se espalhou mais rapidamente.
Estados Unidos Novembro de 2020	B.1.526 (IOTA)	L5F T951 D253G E484K D614G A701V S477N	Neutralização reduzida ¹³	Essa variante tem se espalhado rapidamente na cidade de Nova York. ²⁷
Brasil - Amazonas Novembro de 2020 ⁹	P.1 B.1.1.28.1 B.1.1.248 (GAMMA)	N501Y E484K K417T T20N P26S D138Y R190S D614G V1176F T10271 H655Y L18F	Redução da neutralização ¹³ Afinidade aumentada para ACE2 ¹⁴ Aumento da transmissibilidade ¹⁵	Variante responsável pela segunda onda no estado de Manaus, se espalhando pelo Brasil e de rápida disseminação. ⁴ Estudos relatam que até o presente momento, essa variante não afeta a proteção atribuída à vacina. ⁵
Vários países Dezembro de 2020 ⁹	B.1.525 (ETA)	Q52R A67V 69 del 70 del 144 del E484K D614G Q677H F888L	Fuga da neutralização ⁹	Linhagem dominante na Nigéria. ²⁷

Detectada pela primeira vez	Denominação (Sinonímia)	Mutações no gene da Proteína Spike (S)	Vantagem para o vírus	Curiosidades
Filipinas Janeiro de 2021	P.3 ou B.1.1.28.3 (THETA)	141 del 142 del 143 del E484K N501Y D614G P681H E1092K H1101Y V1176F	Afinidade aumentada para ACE2 ¹⁴ Redução da neutralização ¹⁶	Variante derivada da cepa B.1.1.28 brasileira. ²³
Pouco Claro ²⁰ Janeiro de 2021	B.1.1.318	E484K D614G P681H	Redução da neutralização ¹⁶	Causadora da segunda onda em Maurícias. ²⁶
Maharashtra, Índia Fevereiro de 2021 ²⁰	B.1.617.3	D614G E484Q L452R P681R	Redução potencial da neutralização ¹³	Considerada a linhagem predominante.

Fonte: Elaboração própria, adaptada das referências: ABU-RADDAD e CHEMAITELLY 20211; EMARY et al. 20212; FRANCISCO JR et al. 20213; FARIA, Nuno et al. 20214; BIAN et al. 20215; SAPKAL et al. 2021; YADAV et al. 20216; ROSA-AQUINO 20217; Aljazeera 2021 8; COVID-19 Weekly Epidemiological Update – WHO (dados do dia 11 de mai. 2021)9; ANDINA 202110; DENG et al., 202111; FOCOSI et al. 202112; CDC 202113; WIBMER et al. 202114; SANTOS et al. 202115; SABINO et al. 202116; RESENDE et al. 202117; LAITON-DONATO et al. 202118; FREITAS et al. 202119; European Center for Disease Prevention and Control20; G1 202021; FOCOSI e MAGGI 202122; Forbes 202123; SAPKAL et al. 202124; SEIXAS 202125; TEGALLY et al. 202126; ZHOU e WANG 202127; CORUM e ZIMMER 202128.

REFERÊNCIAS

- ABU-RADDAD, Laith; CHEMAITELLY, Hiam. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. The New England Journal of Medicine, 2021. <<https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974>>.
- A New Variant In The Philippines. Forbes, 2021. <<https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/03/18/third-generation-covid-19-variant-described-in-the-philippines/?sh=56d8b7a473ca>>. Acesso em: 18 de jun. de 2021.
- BIAN, Lianlian, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. Expert Review of Vaccines, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1903879>>.
- BURKI, Talha. Understanding variants of SARS-CoV-2. The Lancet, v. 387, n. 10273, p. 462, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1)>.

- CORUM, Jonathan; ZIMMER, Carl. Coronavirus Variants and Mutations. The New York Times, 2021. <<https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html>>. 21 de jun. de 2021.
- COVID-19 vaccines effective against C.37 variant detected in Peru. Andina, 2021. <<https://andina.pe/Ingles/noticia-covid19-vaccines-effective-against-c37-variant-detected-in-peru-846707.aspx>>. 17 de jun. de 2021.
- Dinamarca diz que mutação de coronavírus em visons capaz de infectar humanos foi 'possivelmente erradicada'. G1, 2020. <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/11/19/governo-dinamarques-diz-que-mutacao-de-coronavirus-em-visons-foi-possivelmente-erradicada.ghtml>>. 18 de jun. de 2021.
- DENG, Xianding, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. medRxiv, 2021.
- EMARY, Katherine, 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, v. 397, n. 10282, p. 1351-1362, 2021. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)>.
- FARIA, Nuno, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>>.
- FIUZA, Laís, et al. CICLO DE REPLICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2. Revista Fontes Documentais, v. 3, p. 127-140, 2020.
- FRANCISCO JR, Ronaldo, et al. Pervasive transmission of E484K and emergence of VUI-NP13L with evidence of SARS-CoV-2 co-infection events by two different lineages in Rio Grande do Sul, Brazil. Virus Research, v. 296, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198345>>.
- FOCOSI, Daniele; MAGGI, Fabrizio. Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: Risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccines. Reviews in Medical Virology, 2021.
- FONTANET, Arnaud et al. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. The Lancet, v. 397, n. 10278, p. 952 – 954, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6)>.
- FREITAS, André; GIOVANETTI, Marta; ALCANTARA, Luiz. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 4, 2021.
- KORBER, Bette, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell, v. 182, n. 4, p. 812-827, 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>>.
- KONINGS, Frank, et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. Nature Microbiology, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00932-w>>.
- LAITON-DONATO, Katherine, et al. Novel highly divergent SARS-CoV-2 lineage with the Spike substitutions L249S and E484K. medRxiv, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253000>>.
- LAURING, Adam S.; HODCROFT, Emma. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?. JAMA, v. 325, n. 6, p. 529-531. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>>.

- Mutação, variante, cepa e linhagem: entenda o que significam os termos ligados à evolução do coronavírus. G1, 2021. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/01/29/mutacao-variante-cepa-e-linhagem-entenda-o-que-significam-os-termos-ligados-a-evolucao-do-coronavirus.ghtml>>.
- RESENDE, Paola, et al. Evolutionary Dynamics and Dissemination Pattern of the SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.33 During the Early Pandemic Phase in Brazil. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, n. 615280, 2021.
- ROSA-AQUINO, Paola. CDC: Highly Contagious U.K. Variant Is Now Dominant in U.S.. *Intelligencer*, 2021.
- SABINO, Ester, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet*, v. 397, n. 10273, p. 452 – 455, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)>.
- SANTOS, Cliomar, et al. First Report of SARS-CoV-2 B.1.1.251 lineage in Brazil. *Journal Travel Medicine*, 2021.
- SAPKAL, Gajanan, et al. Neutralization of B.1.1.28 P2 variant with sera of natural SARS-CoV-2 infection and recipients of BBV152 vaccine. *bioRxiv*, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.04.30.441559>>.
- SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. CDC, 2021.
- SARS-CoV-2 variants of concern as of 3 June 2021. European Centre for Disease Prevention Control, 2021.
- SEIXAS, M. Fiocruz publishes technical note on new variation of Sars-CoV-2 in Amazonas. *FIOCRUZ*, 2021.
- SHEN, Xiaoying, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host & Microbe*, v. 29, n. 4, p. 529-539. <<https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.002>>.
- Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acesso em: 17 de jun. de 2021.
- TEGALLY, Houriiyah, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Mauritius reveals a new wave of infections dominated by the B.1.1.318, a variant under investigation. *medRxiv*, 2021.
- UK minister says Delta variant 40 percent more transmissible. *Aljazeera*, 2021. Disponível em: <<https://www.aljazeera.com/news/2021/6/6/uk-health-minister-says-delta-variant-40-more-transmissible>>.
- VOLZ, Erik, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>>.
- WIBMER, Kurt, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *medRxiv*. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>>.
- YADAV, Pragya, MOHANDAS, Sreelekshmy, SHETE, Anita M., et al. SARS CoV-2 variant B.1.617.1 is highly pathogenic in hamsters than B.1 variant. *bioRxiv*, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.05.05.442760>>.
- ZHOU, Bin, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*, v. 592, p. 122-127, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1>>.
- ZHOU, Weilin; WANG, Wei. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v.6, n. 226, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00644-x>>.