

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA INTERUNIDADES DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOINFORMÁTICA**

Stephane Fraga de Oliveira Tosta

**MONITORAMENTO GENÔMICO DE VARIANTES DE
INTERESSE E PREOCUPAÇÃO DO SARS-COV-2 NO
ESTADO DA BAHIA, BRASIL**

Belo Horizonte
2024

Stephane Fraga de Oliveira Tosta

**MONITORAMENTO GENÔMICO DE PATÓGENOS VIRAIS
EMERGENTES E REEMERGENTES NO ESTADO DA
BAHIA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Bioinformática, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof. Dr^a. Marta Giovanetti

Coorientador: Prof. Dr Luiz Carlos Júnior Alcântara

Belo Horizonte
2024

043

Tosta, Stephane Fraga de Oliveira.

Monitoramento genômico de variantes de interesse e preocupação do SARS-CoV-2 no Estado da Bahia, Brasil [manuscrito] / Stephane Fraga de Oliveira Tosta. – 2024.

119 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof. Dr^a. Marta Giovanetti. Coorientador: Prof. Dr Luiz Carlos Júnior Alcântara.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa Interunidades de Pós-Graduação em Bioinformática.

1. Bioinformática. 2. SARS-CoV-2. 3. Genômica. I. Giovanetti, Marta. II. Alcântara, Luiz Carlos Júnior. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 573:004

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ATA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA INTERUNIDADES DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOINFORMÁTICA

Stephane Fraga de Oliveira Tosta

Às nove horas do dia **28 de junho de 2024**, reuniu-se, por vídeoconferência através do aplicativo Zoom, a Comissão Examinadora de Tese, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"Monitoramento genômico de variantes de interesse e preocupação do SARS-COV-2 no estado da Bahia, Brasil"**, requisito para obtenção do grau de Doutora em **Bioinformática**. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, **Dra. Marta Giovanetti**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos Examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Professor(a)/Pesquisador(a)	Instituição	Indicação
Dra. Marta Giovanetti - Orientadora	Fundação Oswaldo Cruz	Aprovada
Dr. Luiz Carlos Júnior Alcântara - Coorientador	Fundação Oswaldo Cruz	Aprovada
Dra. Flavia Figueira Aburjaile	Universidade Federal de Minas Gerais	Aprovada
Dr. Svetoslav Nanev Slavov	Instituto Butantan	Aprovada
Dr. Dennis Maletich Junqueira	Universidade Federal de Santa Maria	Aprovada
Dr. Sandeep Tiwari	Universidade Federal da Bahia	Aprovada

Pelas indicações, a candidata foi considerada: **Aprovada**

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de junho de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Marta Giovanetti, Usuária Externa**, em 01/07/2024, às 14:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Figueira Aburjaile, Professora do Magistério Superior**, em 01/07/2024, às 14:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Svetoslav Nanev Slavov, Usuário Externo**, em 01/07/2024, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Dennis Maletich Junqueira, Usuário Externo**, em 01/07/2024, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandeep Tiwari, Usuário Externo**, em 02/07/2024, às 10:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Carlos Junior Alcantara, Usuário Externo**, em 15/07/2024, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3329539 e o código CRC 78EE1E82.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a todos os orixás, e principalmente a Exu, Xangô e Oxum, aos meus guias (Caboclos, Preto-Velhos, Pombagiras e Exus) que me levaram no colo quando foi mais necessário, quando eu não mais acreditava que seria possível e que foram fundamentais com os ensinamentos de paciência, retidão de caráter e resiliência.

A minha orientadora, Marta Giovanetti, minha gratidão por ter me aceitado como sua aluna desde o mestrado, pelas oportunidades e por ser sempre um exemplo de paixão e dedicação pela ciência. A meu coorientador, Luiz Alcantara pela oportunidade de trabalhar num dos grupos mais produtivos do país em nossa área e de me propiciar trabalhar na pandemia do SARS-CoV-2 com diversos parceiros. Também agradeço aos muitos colegas do grupo do Dr Luiz Alcantara, em especial a Vagner por todo o suporte científico, a Maricélia, Talita, Felipe, Carla e Gabriel pela gentileza na caminhada e a Elisson, Kelden e em especial a Gabriel pelo trabalho conjunto no grupo de Marta.

Ao LACEN-BA, na figura de Dra. Felicidade Pereira e Arabela Leal, que possibilitaram os trabalhos de cooperação dessa tese e a todos os amigos (Gabriela, Marcela, Dandara, Ian, Isa e Daiana) e colegas de laboratório que foram fundamentais nas buscas de amostras e fichas, realização de rodadas de sequenciamento e emissão de relatórios na pandemia.

Aos profissionais da secretaria do programa de pós-graduação em Bioinformática (Thiago e Sheila) e da secretaria do nosso grupo (Natália), pelo profissionalismo e presteza em agilizar os trâmites administrativos de matrículas, relatórios, bolsas e compras e por transformarem com muita leveza a parte burocrática de um programa de pós-graduação. Também agradeço ao professor Vasco Azevedo por ter me recebido na UFMG e as professora Glória Franco pelos ensinamentos e conversas e a Dra Eleonora Cella pela disponibilidade.

A minha família, que mesmo com todos os problemas que aconteceram no caminho, não questionaram nem por um momento minha escolha de seguir carreira acadêmica. Agradeço a paciência, o cuidado e a compreensão pelo tempo longe,

principalmente das minhas avós, em especial Dona Nide. E a minha irmã, que é a luz na minha vida, exemplo de profissional e de amiga, a pessoa que eu mais amo no mundo. A meus médicos (Thiago e Khatty) e psicólogos (Josyane e Henrique) que me acompanharam nesse período, pelo zelo e incentivo.

A meus amigos, que resistiram aos meus picos de isolamento e me lembravam que a Universidade também pode ser um espaço de cooperação e afeto (Rose, Gabriel, Wyll, Arun, Sandeep e Diego) e aos amigos de Salvador, Juliana, Raíssa, Jéssica, Vinicius e Jânio por todo carinho. A minha família em Belo Horizonte, Paulo, Júlia, Marcos, Ketlen e Vitória, eu não teria conseguido sem os cafês da tarde e almoços de domingo. A minha companheira de quatro patas, Mel e a todos os outros doguinhos que me lembravam dela aqui em Belo Horizonte e de que rir precisa ser um exercício diário (os irmãos Elis e Belchior, Chester Benington, Thor, Wilson e Luninha Bolo Fofa). Agradeço também a CAPES pelo financiamento da bolsa e ao presidente Luís Inácio Lula da Silva pelo reajuste da bolsa de pós-graduação.

“Tudo o que você faz para a COVID-19 é uma preparação para as pandemias do futuro”

Dr. Maria Van Kerkhove

RESUMO

A emergência no final de 2019 do coronavírus SARS-CoV-2 levou à pandemia de COVID-19. Em 2024, o Brasil ocupa a 7ª posição em número de casos e a 2ª em número de mortes. O estado da Bahia, no Nordeste do Brasil, mais de 1,8 milhão de casos foram registrados com quase 32 mil mortes. O Laboratório Central de Saúde Pública Prof^o Gonçalo Moniz – LACEN/Ba centralizou os esforços de diagnóstico e vigilância genômica a nível estadual para detectar o surgimento de novas variantes de preocupação (VOCs) e interesse (VOIs) do SARS-CoV-2 na Bahia. Neste estudo, monitoramos a introdução de VOCs e VOIs na Bahia a partir de amostras positivas para SARS-CoV-2 no LACEN/Ba. Para isso, realizamos o sequenciamento genético em amostras de municípios e em dois eventos distintos de pacientes identificados pela vigilância epidemiológica com histórico de viagem em regiões com circulação de VOCs e VOIs. Amostras positivas na triagem molecular para SARS-CoV-2 foram submetidas ao sequenciamento pela tecnologia de semicondutores iônicos (Ion Torrent). A chamada de base dos arquivos brutos e a demultiplexação dos códigos de barras foram realizadas usando o software do fabricante, e as sequências consenso geradas por montagem *de novo*. Todas as sequências foram alinhadas e as inferências filogenéticas realizadas utilizaram abordagem de máxima verossimilhança. Também foi analisado o padrão de mutação das sequências geradas. Inicialmente, identificamos o primeiro caso provavelmente importado da linhagem B.1.525 do SARS-CoV-2, VOI Eta, isolado em uma viajante retornando da Nigéria para o estado da Bahia. Análises filogenéticas indicaram que nossa amostra estava agrupada dentro de um clado contendo outras sequências previamente atribuídas como B.1.525 e nenhuma nova mutação adquirida foi identificada. No segundo caso, análises filogenéticas em sequências de genomas completos de 11 casos de COVID-19 com histórico de viagem do Amazonas revelaram a introdução da linhagem P.1, VOC Gamma, na Bahia. As análises filogenéticas também mostraram que os isolados formaram dois diferentes clusters monofiléticos bem suportados, um incluindo amostras da capital Salvador, isoladas de indivíduos da mesma família, e outro incluindo amostras isoladas de pacientes de dois municípios da região Norte-Central do estado. A identificação da VOC Gamma e da VOI Eta contribuiu para o cenário das variantes na Bahia, no Nordeste e no Brasil, fornecendo informações sobre mutações que impactam a transmissibilidade, a gravidade da doença e a eficácia das vacinas, promovendo o monitoramento contínuo e a adaptação das respostas de saúde pública em todo o mundo.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2; variantes de interesse; variantes de preocupação; Bahia.

ABSTRACT

The emergency in late 2019 of coronavirus SARS-CoV-2, lead to the COVID-19 pandemic. Brazil stands in the 7th position in number of cases and 3rd in number of deaths in 2024. In Bahia state, Northeast Brazil, more than 1.8 million cases were registered with almost 32 thousand deaths. The Laboratório Central de Saúde Pública Prof^o Gonçalo Moniz – LACEN/Ba centralized the diagnosis and genomic surveillance efforts at the state level to detect the emergence of new variants of concern (VOCs) and interest (VOIs) of SARS-CoV-2 in Bahia. In this study, we monitored the introduction of VOCs and VOIs in Bahia from positive samples to SARS-CoV-2 at LACEN/Ba. Towards do this, we carried out genetic sequencing in samples from municipalities and into two different events of patients identified by epidemiological surveillance with a history of travel in regions with circulation of VOCs and VOIs. Positive samples in molecular screening to sars-cov-2 were submitted to ion semiconductor sequencing (Ion Torrent). Basecalling of raw files and barcode demultiplexing were performed using manufacturer software, and the consensus sequences were generated by *de novo* assembling. All sequences were aligned and used for phylogenetic inferences performed using the maximum likelihood approach. Also, the mutation pattern of the sequences was analysed. In the first case, we identified the first likely imported case of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant, VOI Eta, isolated in a traveller returning from Nigeria to Bahia state. Analysis of the phylogenetic tree indicated our sample clustered within a clade containing other sequences previously assigned as the B.1.525 and no newly acquired mutations were identified. In the second case, phylogenetic analysis in new whole genome sequences of 11 COVID-19 cases with travel history from Amazonas revealed the introduction of P.1 lineage, VOC Gamma, in Bahia. Phylogenetic analysis also showed that isolates formed two different well-supported monophyletic clusters, one including samples from the capital city of Salvador, isolated from individuals from the same family and the other including samples isolated from patients from two municipalities of the North-Central region of the state. The identification of VOC Gamma and VOI Eta contributed to the landscape of variants in Bahia, the Northeast and Brazil by providing information on mutations that impact transmissibility, disease severity, and vaccine efficacy, prompting continuous monitoring and adaptation of public health responses worldwide.

Keywords: SARS-CoV-2; variants of interest; variants of concern; Bahia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anotação do genoma do SARS-CoV-2 (Adaptado) (GORDON et al., 2020)	22
Figura 2. Distribuição das VOCs em relação aos seus genomas sequenciados. A legenda indica a progressão temporal e a dispersão de cada VOC no tempo em relação a cada país (Tosta et al., 2022)	29
Figura 3. Distribuição das variantes de preocupação e número mortes (Painel A) e proporção de cobertura de vacinação, com marcação temporal das ondas epidêmicas e ocorridas no Brasil até fevereiro de 2022 (Alcantara et al., 2022)	30
Figura 4. Principais linhagens por período de amostragem no estado da Bahia (GENOMAHCOV – FIOCRUZ, 2024).....	32
Figura 5. Frequência e distribuição das variantes, linhagens e sub-linhagens do SARS-CoV-2 no estado da Bahia no período de fevereiro de 2020 a dezembro de 2021 (Adaptado)	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 – *Angiotensin-converting enzyme 2*, enzima conversora de angiotensina 2

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior

CDC China – *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças

CIEVS – Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

E – Envelope

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FMV – *Formerly Monitored Variant*, Variantes anteriormente monitoradas

HCoV-229E – *Human coronavirus 229E*

HCoV-HKU – *Human coronavirus HKU*

HCoV-NL63 – *Human coronavirus NL63*

HCoV-OC43 – *Human coronavirus OC43*

ICTV – *International Committee on Taxonomy of Viruses*, Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus

IMST – *Incident Management Support Team*, Equipe de suporte de gerenciamento de incidentes

LACEN-BA – Laboratório Central de Saúde de Pública do Estado da Bahia

M – Membrana

MERS-CoV – *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*

mRNAs – RNA mensageiro

N – Nucleocapsídeo

NGS – *Next-Generation Sequencing*, Sequenciamento de Nova Geração

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

ORFs – *Open Reading Frames*, Janelas abertas de leitura

PHEIC – *Public Health Emergency of International Concern*, Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

PIB – Produto Interno Bruto

RNA – ácido ribonucleico

S – *Spike*, espícula

SARS-CoV – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

sg-mRNAs – RNAs mensageiros subgenômicos

UTRs – *Untranslated Regions*, Regiões não-traduzidas

VOC – *Variants of Concern*, Variantes de preocupação

VOI – *Variants of Interest*, Variantes de interesse

VUM – *Variants under Monitoring*, Variantes sob monitoramento

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE TESE	15
2.	INTRODUÇÃO.....	18
2.1.	Família Coronaviridae.....	19
2.2.	Emergência do SARS-CoV-2.....	19
2.3.	Características genômicas do SARS-CoV-2.....	21
2.4.	Ciclo de replicação do SARS-CoV-2.....	23
2.5.	Transmissão do SARS-CoV-2 e COVID-19.....	24
2.6.	Variantes de Preocupação, de Interesse e sob monitoramento....	26
2.7.	Epidemiologia do SARS-CoV-2 no mundo, no Brasil e no estado da Bahia.....	28
2.8.	Vigilância genômica.....	33
2.8.1.	Análise filogenética e Vigilância genômica.....	33
2.8.2.	Vigilância Genômica para o SARS-CoV-2 no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Bahia.....	34
3.	JUSTIFICATIVA.....	37
4.	OBJETIVO GERAL.....	39
5.	CAPÍTULO I – REVISÃO VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-CoV-2 NO MUNDO.....	40
5.1.	Objetivos.....	41
5.1.1.	Objetivo geral.....	41
5.1.2.	Objetivos específicos.....	41
5.2.	Artigo Científico I: Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far)	42
6.	CAPÍTULO II – DETECÇÃO DE VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO E INTERESSE DO SARS-CoV-2 NO ESTADO DA BAHIA.....	51
6.1.	Objetivos.....	52
6.1.1.	Objetivo geral.....	52
6.1.2.	Objetivos específicos.....	52
6.2.	Artigo Científico II: Short Report: Early genomic detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Northeast Brazil.....	53
6.3.	Artigo Científico III: Genomic surveillance activities unveil the introduction of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Brazil: Case Report.....	62
7.	DISCUSSÃO.....	72
8.	CONCLUSÃO.....	82
9.	PERSPECTIVAS.....	83
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
11.	APÊNDICES.....	102
11.1.	Artigos publicados com primeira autoria compartilhada.....	103
11.1.1.	SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves.....	103
11.1.2.	Retrospective Investigation in Horses with Encephalitis Reveals Unnoticed Circulation of West Nile Virus in Brazil....	104
11.1.3.	Exploring the urban arbovirus landscape in Rio de Janeiro, Brazil: transmission dynamics and patterns of disease spread.....	105
11.2.	Artigos publicados como coautora.....	106

11.2.1. Chikungunya virus ECSA lineage reintroduction in the northeastern most region of Bra.....	106
11.2.2. Emergence of Dengue Virus Serotype 2 Cosmopolitan Genotype, Brazil.....	107
11.2.3. Persistence of chikungunya ECSA genotype and local outbreak in an upper medium class neighborhood in Northeast Brazil.....	108
11.2.4. Promoting Responsible Research and Innovation (RRI) During Brazilian Activities of Genomic and Epidemiological Surveillance of Arboviruses.....	109
11.2.5. Betacoronaviruses genome analysis reveals evolution toward specific codons usage: Implications for SARS-CoV-2 mitigation strategies.....	110
11.2.6. Machine learning models exploring characteristic single-nucleotide signatures in yellow fever virus.....	111
11.2.7. Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil.....	112
11.2.8. Increased interregional virus exchange and nucleotide diversity outline the expansion of chikungunya virus in Brazil.....	113
11.2.9. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil.....	114
11.2.10. Dynamics and Determinants of SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Symptomatic Individuals Attending Healthcare Centers during 2020 in Bahia, Brazil.....	115
11.2.11. Phylogenetic Reconstructions Reveal the Circulation of a Novel Dengue Virus-1V Clade and the Persistence of a Dengue Virus-2 III Genotype in Northeast Brazil.....	116
11.3. Capítulo de livro.....	117
11.3.1. Chapter 3 - Classification of Zika virus sequences with respect to their species and subspecies.....	117
11.4. Boletins epidemiológicos.....	118

1. APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE TESE

Grupo de trabalho

Este trabalho foi conduzido sob a orientação da Dr^a. Marta Giovanetti, pesquisadora visitante no Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais, Brasil, pesquisadora associada ao Laboratório de Arbovírus e Vírus Hemorrágicos, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil e sob a coorientação do Dr. Luiz Carlos Junior Alcantara, pesquisador no Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais, Brasil.

O grupo de pesquisa em arboviroses da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), coordenado pelo Dr. Luiz Alcântara tem desempenhado atividades de vigilância genômica e epidemiológica durante as epidemias dos vírus Zika (ZIKV), Chikungunya (CHIKV) e Febre Amarela (YFV) registradas no Brasil, entre os anos de 2015 e 2018. Diversas colaborações contribuíram para o sucesso da execução dos projetos ZIBRA-1 e ZIBRA-2 bem como publicações que descreveram a dispersão do vírus Chikungunya no Sudeste brasileiro, do vírus Dengue e do vírus CHIKV em países fronteiriços com o Brasil, como o Paraguai e a emergência do genótipo Cosmopolita do vírus Dengue no Centro-Oeste do Brasil. Com a emergência do SARS-CoV-2, o Dr. Luiz Alcantara e a Dr^a Marta Giovanetti utilizaram a expertise em vigilância genômica de vírus emergentes e reemergentes para cooperar com diversos Laboratórios Centrais do Brasil no enfrentamento da pandemia no Brasil.

Esse trabalho foi realizado em parceria com o Laboratório Central de Saúde de Pública do Estado da Bahia (LACEN-BA) e a Organização Pan-

Americana de Saúde (OPAS), num contexto de cooperação científica entre diversas instituições científicas durante a pandemia do SARS-CoV-2 no estado da Bahia.

Para isso, apresentou apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).

Estrutura da tese

O delineamento da tese está organizado nas seguintes seções:

I. INTRODUÇÃO: Busca trazer informações relevantes sobre o microrganismo de estudo, introduzindo o *SARS-CoV-2*, destacando aspectos de sua recente emergência, padrões de transmissão e ocorrência da COVID-19. Além disso, descreve a epidemiologia do *SARS-CoV-2* no mundo, no Brasil e no estado da Bahia, juntamente com a definição das variantes de preocupação, de interesse e sob monitoramento.

II. JUSTIFICATIVA: A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, resultou em uma crise global com mais de 776 milhões de casos e 7 milhões de mortes até dezembro de 2024, afetando severamente o Brasil e o estado da Bahia. Medidas para mitigar a pandemia, como a vigilância genômica, foram essenciais para monitorar diferentes variantes do SARS-CoV-2. Sendo assim, o LACEN-BA participou dos esforços de vigilância genômica contínua para identificar novas linhagens e entender seus padrões de dispersão no Brasil.

Capítulo I

III. Artigo I – Este capítulo apresenta um artigo em formato de MiniReview sobre aspectos epidemiológicos da epidemia do SARS-CoV-2 no mundo “*Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far)*”. O artigo foi publicado na revista *Infection, Genetics and Evolution*.

Capítulo II

IV. Artigo II – Este artigo de pesquisa descreve evidência genômica dos primeiros casos da variante P.1 (Gamma) do SARS-CoV-2 no Nordeste brasileiro; intitulado: “**Short**

Report: Early genomic detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Northeast Brazil”.

O artigo foi publicado na *Plos Neglected Tropical Diseases*.

V. Artigo III – Este artigo de pesquisa descreve a detecção genômica da variante de interesse B.1.525 no Brasil; intitulado: **Genomic surveillance activities unveil the introduction of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Brazil: Case Report.**

O artigo foi publicado no *Journal of Medical Virology*.

VI. DISCUSSÃO: Destaque dos principais aspectos presentes na literatura relacionados aos resultados obtidos.

VII. CONCLUSÃO: Sumariza os principais achados da Tese.

VIII. PERSPECTIVAS: Traz as principais ideias a serem exploradas a partir dos dados publicados.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: Lista as referências que foram utilizadas no desenvolvimento deste trabalho.

VIII. APÊNDICE: Lista os trabalhos realizados durante esse período de doutorado.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Família Coronaviridae

Pertencente à ordem Nidovirales, a família *Coronaviridae* é composta por vírus envelopados, de RNA de sentido positivo, linear, poliadenilado e policistrônico, com tamanho entre 22 e 36 kilobases. Esses vírus são expressos através de um conjunto de RNAs (RNAs mensageiros) subgenômicos coterminais 3' (BARNARD, 2008; WOO *et al.*, 2023). As subfamílias atribuídas à família *Coronaviridae* infectam quatro classes de vertebrados - anfíbios, mamíferos, aves e peixes ósseos - das sete existentes (WOO *et al.*, 2023).

Três subfamílias compõem a família *Coronaviridae*, de acordo com o ICTV (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus): *Letovirinae*, *Pitovirinae* e *Orthocoronavirinae* (WOO *et al.*, 2023). A única espécie descrita até o momento pertencente à subfamília *Letovirinae* é o *Microhyla letovirus* (MLeV), detectado em um anfíbio da espécie *Microhyla fissipes* (BUKHARI *et al.*, 2018). A subfamília *Pitovirinae* também possui apenas uma espécie descrita, o vírus *Alphapirionavirus bona*, encontrado em salmões da espécie *Oncorhynchus tshawytscha* (MORDECAI *et al.*, 2019).

A atribuição da subfamília *Orthocoronavirinae* pelo ICTV é recente (2020) e substitui a anterior subfamília *Coronaviridae* (WOO *et al.*, 2023). Graças aos trabalhos pioneiros de Almeida *et al.* (née Hurt) na identificação de novos vírus causadores de infecções humanas utilizando microscopia eletrônica, a subfamília *Orthocoronavirinae* e seus membros foram nomeados de coronavírus. O termo "corona" tem origem no latim "corōna" (que significa "guirlanda, coroa"), sendo escolhido devido ao aspecto característico de projeções em formato de halo na superfície de seus vírions quando observados sob o microscópio eletrônico (ALMEIDA *et al.*, 1968; HENRY, 2020)

A subfamília *Orthocoronavirinae* é constituída por um grupo diverso de vírus que infecta um amplo espectro de hospedeiros entre mamíferos e aves. Esta subfamília é composta por quatro gêneros distintos: *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*, que abrigam espécies que infectam aves, e *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus*, que têm como hospedeiros principalmente morcegos e roedores (WOO *et al.*, 2023).

Os *Alphacoronavirus* (como o *Human coronavirus 229E* (HCoV-229E) e o *Human coronavirus NL63* (HCoV-NL63)), assim como os *Betacoronavirus* (como o *Human coronavirus OC43* (HCoV-OC43), *Human coronavirus HKU* (HCoV-HKU), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) e *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)) são conhecidos por sua capacidade de infectar seres humanos (LIU; LIANG; FUNG, 2021; LU *et al.*, 2020; VAN BOHEEMEN *et al.*, 2012). Hoje considerados vírus endêmicos, os coronavírus HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU circulam comumente na população e causam 15 a 30% dos casos de resfriados (LIU; LIANG; FUNG, 2021).

Entretanto, a emergência de coronavírus causadores de surtos com elevada taxa de mortalidade no século XIX apontou o potencial epidêmico e pandêmico que esse grupo de vírus possui. Em 2002, na província de Guangdong, China, o SARS-CoV ou SARS-CoV-1 foi identificado pela primeira vez. Num período de dois anos, 29 países foram afetados, com mais de 8.000 casos confirmados e mais de 770 mortes registradas (XU *et al.*, 2004). Outro evento de emergência ocorreu em 2012, com o coronavírus MERS-CoV na Arábia Saudita. Transmitido principalmente por camelos infectados, 27 países relataram casos confirmados, com mais de 850 mortes decorrentes da infecção (VAN BOHEEMEN *et al.*, 2012; ZAKI *et al.*, 2012)

2.2. Emergência do SARS-CoV-2

Na segunda quinzena de dezembro de 2019, foram reportados às autoridades locais de saúde da China diferentes grupos de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida. Esses casos estavam associados ao mercado de frutos do mar e animais vivos Huanan em Wuhan, localizado na província de Hubei. (ZHU *et al.*, 2020). No entanto, um estudo retrospectivo revelou que o primeiro caso sintomático identificado surgiu em 8 de dezembro (WU; MCGOOGAN, 2020). De maneira semelhante aos pacientes infectados pelo SARS-CoV, aqueles afetados pela pneumonia de etiologia desconhecida relataram sintomas como febre, desconforto torácico e tosse. Nos casos mais graves, dispneia e infiltração pulmonar bilateral também foram observadas (ZHU *et al.*, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan informou sobre grupos de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida à Organização Mundial de Saúde (OMS) e realizou um anúncio público sobre a situação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020c; YAN *et al.*, 2020). Em 1º de janeiro, a OMS estabeleceu uma comissão *IMST* (*Incident Management Support Team*, Equipe de Apoio à Gestão de Incidentes) para investigar a nova doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020c; YAN *et al.*, 2020).

Utilizando amostras de líquido de lavagem broncoalveolar e por meio de métodos de diagnóstico, isolamento viral, microscopia eletrônica e sequenciamento do genoma do vírus, os cientistas do *Chinese Center for Disease Control and Prevention* (CDC China) identificaram um novo *Betacoronavirus* pertencente ao subgênero *Sarbecovirus* da família *Coronaviridae* como o provável agente causador da pneumonia viral em Wuhan. A pneumonia viral foi temporariamente denominada pneumonia causada pelo novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) em 12 de janeiro de 2020 (HU *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020). Logo após a identificação do agente causador como um novo coronavírus, houve o primeiro caso confirmado fora da China, na Tailândia (HU *et al.*, 2021).

Com evidências da ocorrência de transmissão entre humanos (LI *et al.*, 2020), em 23 de janeiro de 2020, a cidade de Wuhan suspende todos os transportes públicos para impedir a propagação da 2019-nCoV (YAN *et al.*, 2020). Na tentativa de conter a dispersão do vírus, medidas preventivas não farmacológicas (quarentena de contatos domiciliares, isolamento de casos em massa e políticas de restrição de movimento) foram implementadas pela China. As medidas aplicadas resultaram na redução do número básico de reprodução (R_0) de 3.6 para 0.67 em Wuhan (LI *et al.*, 2021; ZHANG; ZHOU; ZHOU, 2020). Apesar de não terem sido implementadas a tempo de evitar a dispersão do vírus, essas medidas foram responsáveis por frear o crescimento da epidemia de COVID-19 na China, evitando centenas de milhares de casos (TIAN *et al.*, 2020). Contudo, no final daquele mesmo mês, todas as 34 províncias chinesas já apresentavam casos positivos devido à proximidade das comemorações do ano novo lunar (HU *et al.*, 2021).

Com o aumento exponencial de casos, em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o Alerta *PHEIC* (*Public Health Emergency of International Concern* ou Emergência de

Saúde Pública de Interesse Internacional) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a). Posteriormente, o *ICTV* designou o vírus como SARS-CoV-2 (GORBALENYA *et al.*, 2020) e a OMS instituiu a doença como COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019* ou Doença do coronavírus 2019) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

Apesar das medidas de distanciamento social, foram identificados diferentes agrupamentos de transmissão em diversos países, mediados pela mobilidade humana facilitada pelas viagens internacionais (YANG *et al.*, 2020). A transmissão endêmica foi primeiro estabelecida na Itália em fevereiro de 2020 e, posteriormente, em outros países europeus (NADEAU *et al.*, 2021).

Nesse cenário, com um aumento expressivo de casos na Europa, nos Estados Unidos e em outras regiões, 13 vezes maior que os números de casos registrados na China, a OMS declarou oficialmente em 11 de março de 2020 o surto global de COVID-19 como uma pandemia (WHO, 2020).

2.3. Características genômicas do SARS-CoV-2

Contido num capsídeo icosaédrico envelopado de 50 a 80 nm, o genoma do SARS-CoV-2 é formado por uma molécula de RNA de fita simples de senso positivo (+ssRNA) com 29.903 b (~ 30kb) de tamanho, (BAI; ZHONG; GAO, 2022; NAQVI *et al.*, 2020), sendo um dos maiores genomas entre as famílias de vírus de RNA descritas.

Além disso, o RNA genômico é flanqueado por duas *UTRs* (*Untranslated Regions*, Regiões não-traduzidas) com Cap em sua extremidade 5' e polideanilação na extremidade 3' (JAHIRUL ISLAM *et al.*, 2023; REDONDO *et al.*, 2021). A UTR 3' forma uma estrutura secundária do tipo haste-alça conservada e uma haste protuberante com três estruturas de subdomínios, incluindo uma região hipervariável (HUSTON *et al.*, 2021). Já a A UTR 5' é caracterizada por cinco estruturas haste-alça conservadas (SL1 a SL5)(LAN *et al.*, 2022; ZIV *et al.*, 2020). Essas regiões reúnem estruturas secundárias de RNA que funcionam como elementos cis de regulação da expressão e tem papéis descritos na formação do nucleocapsídeo, na replicação do genoma, na transcrição do RNAm e tradução em proteínas virais (BUJANIC *et al.*, 2022; ISERMAN *et al.*, 2020; MADHUGIRI *et al.*, 2016; TIDU *et al.*, 2021).

O genoma do SARS-CoV-2 contém quatorze *ORFs* (*Open Reading Frames*, janelas abertas de leitura) codificando 31 proteínas. Esses produtos são organizados em três grupos principais: proteínas estruturais, proteínas não estruturais e proteínas acessórias (FIGURA 1) (GORDON *et al.*, 2020; NAQVI *et al.*, 2020).

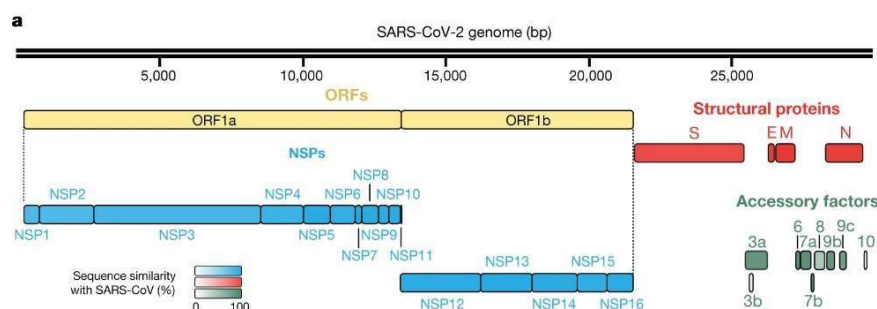


Figura 1. Anotação do genoma do SARS-CoV-2 (Adaptado) (GORDON *et al.*, 2020)

Aproximadamente um terço do material genético na porção 3' corresponde a região que será traduzida a partir de um conjunto aninhado de RNAs mensageiros subgenômicos (sg-mRNAs) dando origem as proteínas estruturais e acessórias que se intercalam entre si (GORDON *et al.*, 2020; STEINER *et al.*, 2024).

As proteínas estruturais que compõem o invólucro viral são as proteínas do nucleocapsídeo (N), da membrana (M), do envelope (E) e a proteína *Spike* ou da espícula (S). Elas possuem a função de albergar o material genético e intermediar o processo de replicação através da ligação vírus-célula hospedeira (JAHIRUL ISLAM *et al.*, 2023).

Já as proteínas acessórias produtos das orf3a, orf3b, orf3c, orf3d, orf6, orf7a, orf7ab, orf8, orf9b, orf9c e orf10 (JUNGREIS; SEALFON; KELLIS, 2021), apesar de não serem necessárias à replicação viral, participam da infecção viral como fatores de virulência que atuam nos mecanismos de patogênese viral, como a indução de interferon, a transdução de sinal, a resposta imune pró-inflamatória inata, apoptose e autofagia e mecanismos de evasão da resposta imune (FANG *et al.*, 2021; REDONDO *et al.*, 2021).

Dois terços do genoma viral na extremidade 5' são ocupados pelas ORF1a e ORF1b e são traduzidos diretamente do RNA genômico (STEINER *et al.*, 2024). Os

produtos das ORF1a e ORF1ab correspondem às proteínas não estruturais envolvidas na replicação, nos processos de transcrição do genoma e nas interações vírus-hospedeiro dentro da célula hospedeira (JAHIRUL ISLAM *et al.*, 2023). Após a tradução em duas grandes poliproteínas, ORF1a e ORF1ab são clivadas por proteases virais para a formação das 16 proteínas não-estruturais (nsp1-16) (JAHIRUL ISLAM *et al.*, 2023).

2.4. Ciclo de replicação do SARS-CoV-2

A glicoproteína S está exposta no vírion e intermedeia sua ligação com a célula hospedeira com o receptor humano ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*, enzima conversora de angiotensina 2) iniciando o processo de entrada na célula (ZHOU *et al.*, 2020). A proteína S é composta por duas subunidades. A subunidade S2 promove a fusão da membrana e a subunidade S1 facilita a ligação do vírus mediada por interações com o hospedeiro em seus domínios amino-terminal (N-terminal) (NTD) e o domínio de ligação ao receptor (RBD) (JACKSON *et al.*, 2022). Ambas as regiões contêm mutações importantes em variantes de interesse e de preocupação por serem alvo de anticorpos (LIU *et al.*, 2020). A subunidade S2 contém um sítio de clivagem adicional S2', que ao ser ativado, expõe um peptídeo de fusão que ancora o vírus na célula hospedeira (JACKSON *et al.*, 2022). É necessária uma segunda clivagem mediada por fatores do hospedeiro (catepsina L ou B, serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) ou cisteína protease endossomal-lisossomal) e a subunidade S2 para que ocorra a fusão da membrana celular com a viral (HOFFMANN *et al.*, 2020).

Após a captação viral, o vírus entra na célula e tem seu material genômico desnudado da proteção das proteínas do capsídeo. Com a exposição do RNA genômico, ocorre a tradução das ORF1a e ORF1b tradução dependente de cap e simultânea de ambas as ORFS, resultando nas poliproteínas pp1a e pp1ab. Uma mutação por mudança da matriz de leitura (do inglês, *frameshift*) programado (-1) na sobreposição entre ORF1a e ORF1b permite que um subconjunto de ribossomos continue diretamente a tradução da ORF1b, apesar do códon de parada na ORF1a (BHATT *et al.*, 2021). Após o processo de clivagem autoproteolítica mediado por duas cisteína protease codificadas no próprio genoma viral (uma protease semelhante à papaína em nsp3 (OSIPIUK *et al.*, 2021) e uma protease semelhante à quimotripsina em nsp5 (JIN *et al.*, 2020)) são geradas as proteínas não estruturais (nsp1 – 16 (V'KOVSKI *et al.*, 2021)). Esse conjunto de proteínas compõem

o complexo de replicação e transcrição do SARS-CoV-2 (SNIJDER; DECROLY; ZIEBUHR, 2016).

Os coronavírus são capazes de formar organelas de replicação viral que criam um microambiente protegido para os processos de replicação e transcrição do RNA viral através da concentração de cofatores, metabólitos, enzimas virais e da evasão sistema imunológico inato (CORTESE *et al.*, 2020; SNIJDER *et al.*, 2020). Até o momento, dentre os tipos descritos de organelas de replicação, o principal é a vesícula de membrana dupla (SNIJDER *et al.*, 2020; WOLFF *et al.*, 2020). Dentro das organelas de replicação, todas as proteínas não estruturais (exceto a nsp1) formam a superestrutura do complexo de replicação e transcrição do SARS-CoV-2 que medeia a síntese de RNA viral a partir do RNA genômico (STEINER *et al.*, 2024). O complexo então sintetiza cópias completas de RNA com sentido negativo que funcionam como molde para a geração de RNA de sentido positivo para posterior tradução ou para serem empacotados em vírions (STEINER *et al.*, 2024).

Após a translocação das proteínas estruturais para as membranas do retículo endoplasmático, estas transitam através de compartimentos intermediários para o complexo de Golgi. Nesse compartimento, as proteínas do nucleocapsídeo interagem com o RNA genômico recém-produzido e logo após ao processo de montagem da partícula viral, os vírions são exocitados da célula hospedeira por brotamento (STEINER *et al.*, 2024).

2.5. Transmissão do SARS-CoV-2 e COVID-19

Em humanos, o SARS-CoV-2 apresenta tropismo por diferentes tipos celulares, principalmente aquelas que expressam o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2), que o vírus utiliza para entrar nas células hospedeiras (LIU *et al.*, 2021a). Diversos tipos celulares já foram descritos com tropismo para o SARS-CoV-2, mediados por ACE2 ou outros correceptores (YANG *et al.*, 2024), entre eles as células alveolares tipo II (WANG *et al.*, 2020) nos pulmões, células ciliadas na cavidade nasal e epitélio brônquico (AHN *et al.*, 2021), enterócitos no intestino delgado (LEHMANN *et al.*, 2021), cardiomiócitos (ABDI *et al.*, 2022), células epiteliais tubulares proximais (RADOVIC *et al.*, 2023), hepatócitos (CANO *et al.*, 2024), neurônios e células gliais (ROTHAN *et al.*,

2022). Apesar da presença do vírus em diversos órgãos, os pulmões e trato respiratório superior são os que podem ser seriamente afetados durante a infecção. Esses órgãos concentram maior carga viral (STEIN *et al.*, 2022) durante o período agudo tanto em pacientes sintomáticos e assintomáticos (ZOU LIRONG *et al.*, 2020).

Nesse cenário, a principal via de transmissão do SARS-CoV-2 é por via aérea (GREENHALGH *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 viável foi detectado no ar (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020), em filtros de ar e dutos de edifícios em hospitais (NISSEN *et al.*, 2020). Além disso, a transmissão foi descrita em pacientes em quartos adjacentes conectados por dutos de ventilação (EICHLER *et al.*, 2021) e em pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos que não tosse ou espirram (JOHANSSON *et al.*, 2021). As taxas de transmissão são maiores em ambientes fechados que ao ar livre (BULFONE *et al.*, 2021) e grandes aglomerações são responsáveis por aumentar as taxas de transmissão (LEWIS, 2021).

O período de incubação é variável entre 1 a 18 dias, com um período médio de 6.5 dias (WU *et al.*, 2022) e é alterado principalmente por fatores intrínsecos ao hospedeiro e as diferentes linhagens do vírus (GALMICHE *et al.*, 2023; WU *et al.*, 2022). A transmissão entre indivíduos assintomáticos (JOHANSSON *et al.*, 2021) e mais recentemente vacinados é bem estabelecida (FRANCO-PAREDES, 2022). Entretanto, medidas de enfrentamento não-farmacológicas como o uso de máscara (PRATHER; WANG; SCHOOLEY, 2020) e ventilação apropriada (BUONANNO *et al.*, 2022) reduzem a circulação do vírus no ambiente.

Após o período de incubação no hospedeiro, em caso de evolução sintomática, há um amplo espectro de manifestação de sintomas que caracterizam a COVID-19. Uma metanálise com 102 revisões sistemáticas revelou até 74 sintomas descritos, distribuídos entre os sistemas respiratório, gastrointestinal, renal, neurológico, ocular e cutâneos (LUO *et al.*, 2022). Após a infecção, os pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos não apresentam sintomas consistentes com a COVID-19 (FURUKAWA; BROOKS; SOBEL, 2020). Em caso de manifestação leve, ocorrem com maior frequência sintomas comuns a outras doenças como febre, diarreia, dor de cabeça, dor de garganta e fadiga, por exemplo (HENRY; VIKSE, 2020; HUANG *et al.*, 2020)., mas não apresentam dispneia ou imagens torácicas anormais (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2024).

Um grupo de indivíduos evolui para manifestação moderada, apresentando evidência radiológica ou sintomas clínicos ou de acometimento do trato respiratório inferior, além de saturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente (CASCELLA *et al.*, 2023; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2024). Em caso de evolução para SRAG (Síndrome respiratória aguda grave), os pacientes apresentam saturação de oxigênio $\leq 94\%$ no ar ambiente, frequência respiratória >30 respirações/min ou infiltrados pulmonares $>50\%$ e proporção entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio <300 mm Hg (CASCELLA *et al.*, 2023; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2024). A manifestação severa da COVID-19 pode provocar comprometimento de múltiplos sistemas, tanto o circulatório, digestivo, renal e neurológico (GUPTA *et al.*, 2020), levando a necessidade de ventilação mecânica e aporte de leito de tratamento intensivo (HAJJAR *et al.*, 2021).

O desfecho pode ser a cura, a COVID longa ou o óbito. Alterações do olfato (anosmia, hiposmia e parosmia) (KIM *et al.*, 2024) e paladar (ageusia, hipergeusia e disgeusia) (MAK *et al.*, 2020; VARGAS-GANDICA *et al.*, 2020) são comuns em casos leves e podem persistir após a extinção de outros sintomas em pacientes que evoluem para cura. Após uma melhora dos sintomas agudos, os pacientes podem ser acometidos por sequelas respiratórias, circulatórias, neurológicas, psíquicas, cutâneas e orais, caracterizando a COVID-longa (DAVIS *et al.*, 2023; LOPEZ-LEON *et al.*, 2021; PAROTTO *et al.*, 2023).

2.6. Variantes de Preocupação, de Interesse e sob monitoramento

Após o surgimento do SARS-CoV-2 e o consequente aumento sem precedentes nos casos confirmados e fatais registrados, foram direcionados esforços para o monitoramento genético, visando acompanhar a disseminação desse vírus. Em dezembro de 2023, a vigilância genômica do SARS-CoV-2 proporcionou o registro de mais de 15 milhões de genomas no GISAID, o principal banco de dados público utilizado para este vírus (KHARE *et al.*, 2021)

Para acompanhar a diversidade viral proporcionada tanto pelo número de casos quanto pelos genomas sequenciados, foi proposto um sistema de nomenclatura dinâmico

capaz de seguir os eventos de dispersão viral (RAMBAUT *et al.*, 2020). Esse sistema tem como princípios capturar dinamicamente o surgimento e desaparecimento de linhagens do SARS-CoV-2, absorver de forma robusta e flexível a diversidade viral à medida que é gerada, rastrear linhagens emergentes entre territórios e populações, além de identificar padrões globais e locais da diversidade genética do vírus (RAMBAUT *et al.*, 2020). Quando publicado, o sistema proposto por Rambaut *et al.* identificou mais de 1.500 linhagens, permitindo aos pesquisadores estabelecerem padrões de transmissão em todo o mundo e distinguir entre mutações em relação ao tempo e local de coleta.

As linhagens que podem exigir ações de saúde pública foram classificadas pela OMS como variantes de preocupação (VOC, do inglês *Variants of Concern*), variantes de interesse (VOI, do inglês *Variants of Interest*), variantes sob monitoramento (VUM, do inglês *Variants under Monitoring*) e como variantes anteriormente monitoradas (FMV, do inglês *Formerly Monitored Variant*) (ALCANTARA *et al.*, 2022; WHO, 2022).

As VUMs constituem o grupo de linhagens que requerem avaliação epidemiológica ou fenotípica para investigar suspeitas de alterações genéticas que possam melhorar a *fitness* viral. Caso seja previsto ou estabelecido que alterações genéticas podem afetar as estratégias terapêuticas e diagnósticas, o escape imunológico, a gravidade da doença ou a transmissibilidade, evidenciada pelo número crescente de casos em vários países, a linhagem investigada é considerada uma VOI (WHO, 2022).

Caso as propriedades genéticas estejam associadas ao aumento da transmissibilidade e virulência, alteração prejudicial na apresentação clínica ou epidemiologia do COVID-19, diminuição da eficácia das medidas de saúde pública, a variante é classificada como VOC (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2024; WHO, 2022).

Como o espectro de conhecimento sobre as variantes pode evoluir rapidamente, as variantes podem ser reclassificadas como FMVs quando perdem importância para a saúde pública. Isso ocorre, quando há diminuição das frequências de circulação, impacto não detectado em longo prazo na epidemiologia (WHO, 2022).

Variantes de interesse e sob monitoramento podem ser desescaladas, ou seja, retiradas da lista de variantes de preocupação ou interesse, de acordo com pelo menos um dos seguintes critérios: (I) ausência de circulação da variante, (II) a variante circula há um longo período e não há evidência de impacto na situação epidemiológica global, (III) não há evidências de aumento na transmissibilidade, gravidade da infecção ou imunidade (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2024).

Assim, a evolução da pandemia de SARS-CoV-2 fez com que a classificação das variantes tenha ocorrido de forma dinâmica, onde linhagens intercambiavam de classificação ao decorrer do tempo, baseado na corroboração de dados epidemiológicos como (taxas de transmissão, mortalidade, frequência da população, entre outros).

2.7. Epidemiologia do SARS-CoV-2 no mundo, no Brasil e no estado da Bahia

Globalmente, desde a emergência do SARS-CoV-2 até o fim de abril de 2024, foram confirmados mais de 775 milhões de casos de COVID-19, com mais de 7 milhões de mortes notificadas à OMS. Na classificação de regiões estabelecidas pela OMS, as Américas registraram o terceiro maior número de casos, com 193 milhões, ficando atrás da Europa e do Pacífico Ocidental, mas lideraram em número de mortes, com mais de 3 milhões de óbitos (WHO, 2024).

A partir de outubro de 2020, surgiram linhagens que atualmente a ser denominadas variantes de circulação previamente circulantes (**Figura 2**). Dentre elas, a primeira a ser identificada foi a variante Alpha (linhagem B.1.1.7), no final de setembro de 2020, no Reino Unido, a qual apresentava 23 mutações nucleotídicas (GALLOWAY, 2021). A OMS a designou como VOC em 18 de dezembro de 2020 (WHO, 2024), e, até 16 de março de 2021, ela já era predominante em 21 países. Também em 18 de dezembro de 2020, a linhagem B.1.351 foi designada como variante de preocupação (VOC) Beta pela OMS (WHO, 2024). As primeiras sequências dessa linhagem foram identificadas em maio de 2020 na África do Sul e apresentavam sete mutações na proteína spike (TEGALLY *et al.*, 2021).

A linhagem P.1 foi identificada pela primeira vez em pacientes que retornaram do Brasil para o Japão e foi escalada para VOC Gamma em janeiro de 2021, carregando 17

mutações únicas que caracterizam essa VOC (FARIA *et al.*, 2021a). Ainda no primeiro semestre do mesmo ano, a linhagem B.1.617.2 emergiu na Índia com 29 mutações em diversas proteínas, sendo classificada como VOC Delta em 11 de março de 2021 (WHO, 2024).

Já a linhagem B.1.1.529 foi identificada no fim de novembro de 2021 em Botsuana e África do Sul. Após a identificação de 50 mutações não reportadas previamente, 30 das quais estavam localizadas no RBS da proteína spike, a OMS designou-a como a VOC Ômicron em 26 de novembro de 2021 (OMS) (WHO, 2022). As subvariantes de Ômicron, substituíram rapidamente as linhagens que circularam previamente. Linhagens relacionadas à Ômicron (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5) substituíram rapidamente as variantes que circulavam anteriormente. Com o estabelecimento da VOC Ômicron, novas subvariantes (BA.5.1, BA.5.2, BA.5.2.1, BE., BF., BN.1, BQ.1 e outras) foram identificadas com mutações pontuais que poderiam escapar a proteção conferida por infecções prévias com outras variantes (TEGALLY *et al.*, 2022a, 2022b).

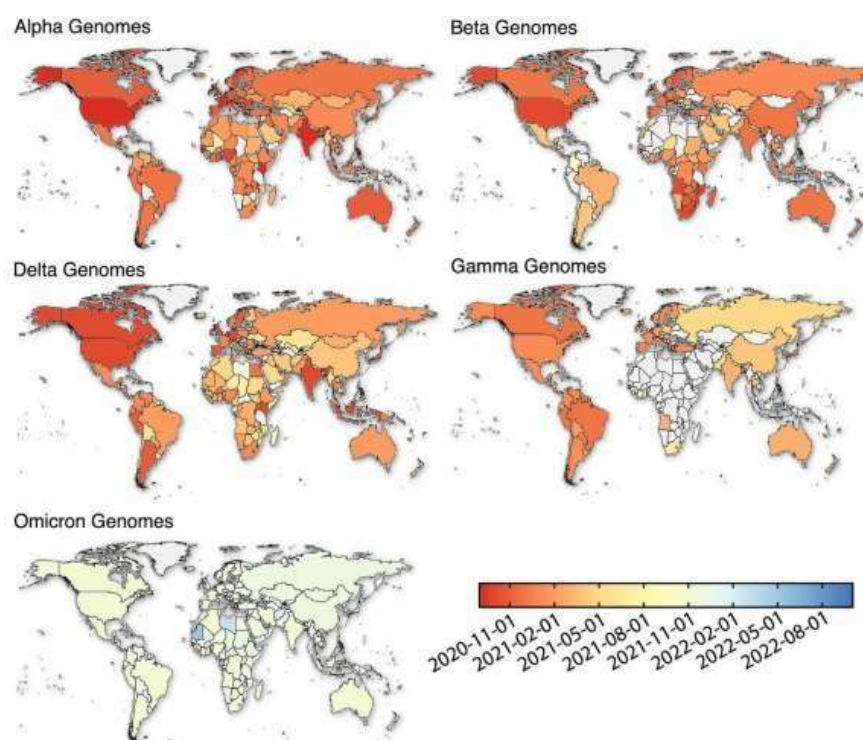


Figura 2. Distribuição das VOCs em relação aos seus genomas sequenciados. A legenda indica a progressão temporal e a dispersão de cada VOC no tempo em relação a cada país (Tosta *et al.*, 2022).

Os dois países que mais contribuíram para a situação das Américas foram os Estados Unidos (líder mundial de número de casos (103 milhões) e mortes (1.3 milhão)) e o Brasil.

Sendo o maior país da América Latina em extensão territorial e com uma população de mais 203 milhões de pessoas (IBGE, 2024), o Brasil registrou mais de 37.5 milhões de casos confirmados e mais de 702 mil mortos (MATHIEU *et al.*, 2020; WHO, 2024).

Durante o período em que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19, o Brasil enfrentou três grandes ondas epidêmicas (**Figura 3**). A primeira onda teve início em março de 2020, sendo marcada pela rápida expansão do número de casos e mortes no país, com destaque para os impactos observados em grandes centros urbanos como São Paulo e Rio de Janeiro. Esse período foi caracterizado pela diversidade de linhagens identificadas, devido às diversas introduções registradas (ALCANTARA *et al.*, 2022; GIOVANETTI *et al.*, 2022b; SILVA *et al.*, 2024).

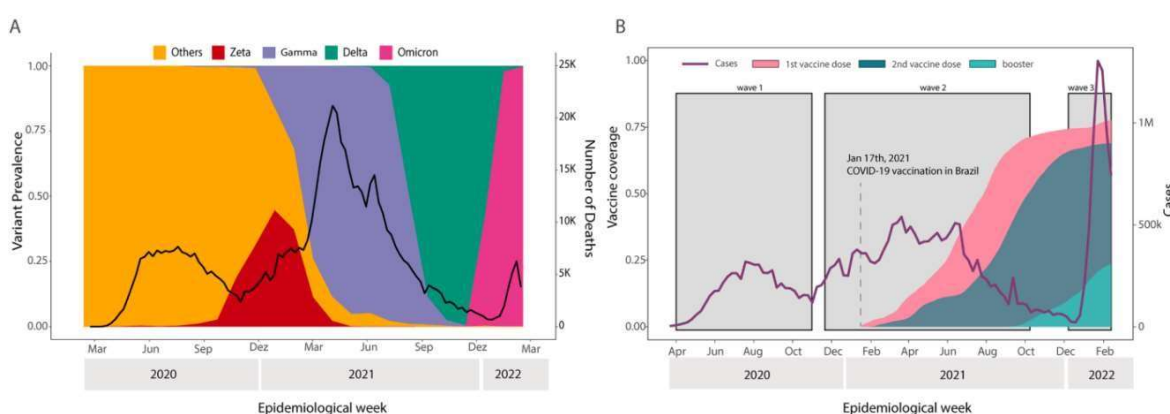


Figura 3. Distribuição das variantes de preocupação e número mortes (Painel A) e proporção de cobertura de vacinação, com marcação temporal das ondas epidêmicas e ocorridas no Brasil até fevereiro de 2022 (Alcantara et al., 2022)

A segunda onda, que perdurou do final de 2020 até o fim de 2021, foi caracterizada pela emergência de novas variantes de preocupação como as linhagens P.2 e P.1 (VOC Gamma), por uma maior taxa de transmissão (**Figura 3**). Nesse período, houve um aumento no número de hospitalizações e óbitos, sendo um dos momentos em que o

sistema de saúde mais sofreu com o súbito aumento de casos(ALCANTARA *et al.*, 2022; GIOVANETTI *et al.*, 2022b).

A terceira onda, iniciada em início de 2022, foi marcada pela substituição da VOC Delta em relação às outras variantes circulantes e pela emergência da VOC Omicron, que se tornou dominante em nível global. Embora mais transmissível e com aumento no número de casos, a elevação nas taxas de vacinação ajudou a limitar o número de casos graves e óbitos(ALCANTARA *et al.*, 2022; GIOVANETTI *et al.*, 2022b) (**Figura 3**).

Entretanto, as condições de notificação de casos e mortes variaram ao longo da pandemia e entre os países das regiões avaliadas. Estimativas da OMS sobre o excesso de mortalidade associada à COVID-19 para 2020 e 2021 indicam 14,83 milhões de mortes em excesso, 2,74 vezes mais do que os 5,42 milhões de óbitos notificados como devidos à COVID-19 no período (MSEMBURI *et al.*, 2023).

Com o intuito de apoiar os agentes de saúde pública no Brasil a mitigar os efeitos da pandemia da COVID-19 no Brasil, o grupo de pesquisa em arboviroses da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), coordenado pelo Dr. Luiz Alcântara utilizou a expertise em vigilância genômica de vírus emergentes e reemergentes para cooperar com diversos Laboratórios Centrais do Brasil no enfrentamento da pandemia no Brasil. Com a suspensão temporária das atividades presenciais na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), alunos de doutorado direcionaram seus esforços para cooperação com Laboratórios Centrais do país. Dentre os laboratórios parceiros, destaca-se o Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Bahia – (LACEN/BA).

O estado da Bahia, o quarto estado mais populoso do Brasil com cerca de 14 milhões (IBGE, 2024) de habitantes, registrou até o momento 4.432.790 casos notificados de COVID-19 (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA(SESAB), 2024). Destes, 215.738 (50%) foram descartados, 385.695 (8,7%) ainda estão em investigação e 1.831.357 (41,3%) foram confirmados por vários métodos diagnósticos, incluindo critérios clínico-epidemiológicos, exames moleculares e imunológicos, testes rápidos, além de exames clínicos e de imagem. O estado contabilizou até agora 31.964 óbitos confirmados devido à COVID-19 (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA(SESAB), 2024).

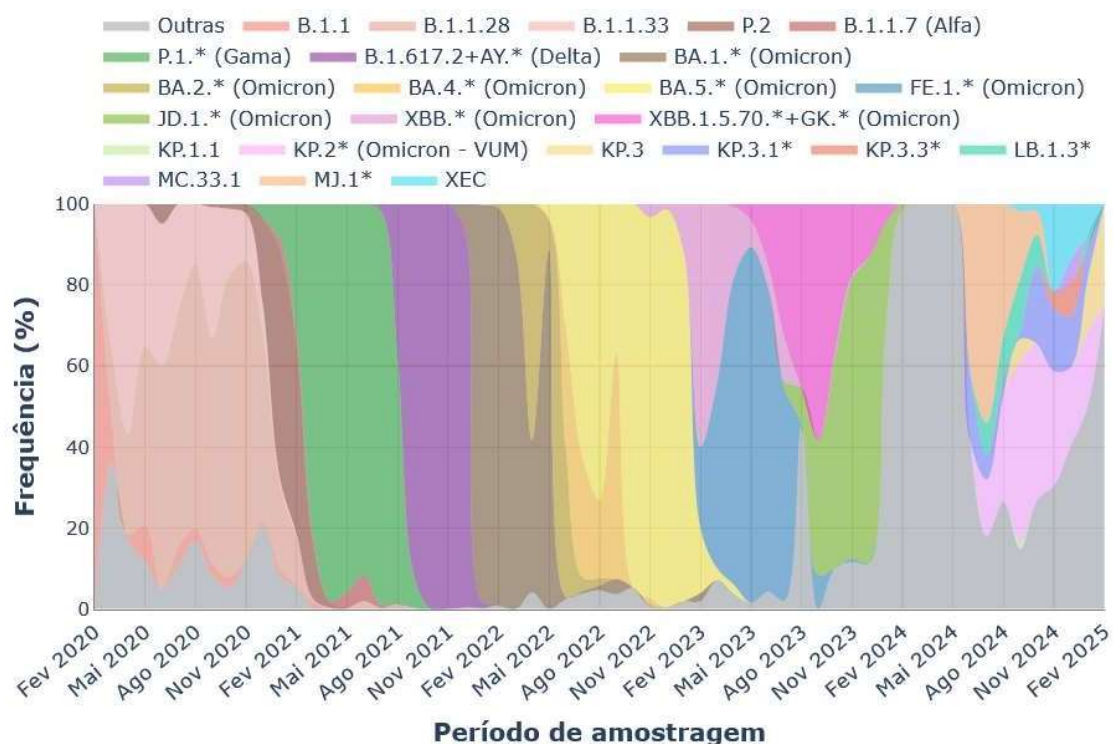


Figura 4. Principais linhagens por período de amostragem no estado da Bahia (GENOMAHCOV – FIOCRUZ, 2024)

Nos primeiros meses da pandemia, as variantes iniciais do SARS-CoV-2, como B.1.1 e suas sublinhagens, predominaram no estado da Bahia (**Figura 4**). No entanto, a partir do final de 2020 e início de 2021, a variante P.1 (Gama) emergiu rapidamente, substituindo as linhagens anteriores. Em meados de 2021, a variante B.1.617.2 + AY (Delta) começou a se disseminar, suprimindo a circulação da Gama. No final desse mesmo ano, a variante BA.1 (Ômicron) se tornou dominante, substituindo a Delta e marcando o início de uma nova fase da pandemia. Durante 2022, a linhagem BA.2 (Ômicron) surgiu e, ao longo dos anos seguintes, deu lugar a novas subvariantes, como BA.4, BA.5 e XBB (Ômicron), que continuaram a evoluir e influenciar a dinâmica epidemiológica no estado (GENOMAHCOV – FIOCRUZ, 2024).

De acordo com as informações disponíveis sobre os casos confirmados, em relação ao sexo, 56,3% dos infectados pertenciam ao sexo feminino e 43,61% ao sexo masculino. Quando avaliamos a distribuição dos casos no estado por faixa etária, os grupos entre 20-29, 30-39, 40-49 e 50-59 anos concentraram 73,38% dos casos e os

grupos entre 50-59, 60-69, 70-79 e +80 registraram 84,07% das mortes (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA (SESAB), 2024).

Após a introdução da primeira vacina contra a COVID-19 em 14 de dezembro de 2020, até o fim de dezembro de 2023, foram administradas globalmente 5,47 bilhões de doses de diferentes estratégias vacinais. Aproximadamente 56% da população mundial completou a série primária de vacinação e 28% receberam pelo menos uma dose de reforço. No Brasil, após um início lento na campanha de vacinação, mais de 469 milhões de doses foram aplicadas, com 87% da população vacinada com ao menos uma dose, 81% com a série primária completa e 52% com pelo menos um reforço (MATHIEU *et al.*, 2020; WHO, 2024).

Na Bahia, considerando os indivíduos maiores de 18 anos, 97,50% tomaram ao menos a primeira dose da vacina contra a COVID-19, 89,42% completaram a série primária, 66,28% receberam o primeiro reforço, 31,39% o segundo reforço e 11,80% a bivalente. No entanto, há uma variação notória na cobertura vacinal entre as faixas etárias menores de 18 anos (6 meses-2 anos, 3-4 anos, 5-11 anos e 12-17 anos). Apenas as faixas etárias de 5-11 anos e 12-17 anos atingiram coberturas maiores que 50% para a primeira e segunda doses (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA (SESAB), 2024).

2.8. Vigilância genômica

2.8.1. Análise filogenética e Vigilância genômica

Recentemente, o sequenciamento genético permitiu análises filogenéticas de agentes virais causadores de surtos e epidemias com elevada taxa de mortalidade, entre eles os vírus Ebola (HOENEN *et al.*, 2016), Zika (FARIA *et al.*, 2017), Chikungunya (NAVECA *et al.*, 2019) e novas espécies de coronavírus, como o vírus SARS-CoV-2 (ZHU *et al.*, 2020).

A filogenia pode ser definida como a tentativa de reconstruir as relações evolutivas entre as espécies através da geração de hipóteses sobre as relações entre ancestrais e seus descendentes. Os nucleotídeos obtidos através do sequenciamento são utilizados como caracteres que podem apresentar diferentes estados. Assumindo um

único ancestral comum no passado e o mínimo de etapas evolutivas (parcimônia) ou as que maximizam a probabilidade dos dados, tenta-se relacionar os estados dos caracteres observados nas sequências amostradas através de ancestrais intermediários hipotéticos, geralmente não observados (extintos ou não amostrados) (ATTWOOD *et al.*, 2022; PYBUS; RAMBAUT, 2009).

A vigilância genômica tem permitido identificar e rastrear a dispersão de doenças infecciosas virais. Utilizando diferentes estratégias de NGS (Sequenciamento de Nova Geração, do inglês *Next-Generation Sequencing*), é possível obter genomas completos de patógenos emergentes e reemergentes de forma rápida através do sequenciamento genético de seus genomas (FARIA *et al.*, 2018; GIOVANETTI *et al.*, 2022b, 2023; XAVIER *et al.*, 2023). Através da vigilância genômica com genomas completos, é possível estabelecer tanto a taxa de evolução do patógeno viral (DUFFY; SHACKELTON; HOLMES, 2008; MARKOV *et al.*, 2023), quanto sua taxa de substituição de nucleotídeos por ano (BELSHAW; SANJUÁN; PYBUS, 2011).

As linhagens do SARS-CoV-2 no sistema de nomenclatura Pango correspondem aos clados (ramos monofiléticos) estimados em uma filogenia de referência (ATTWOOD *et al.*, 2022). Durante a pandemia, a aplicação em larga escala da vigilância genômica permitiu traçar rotas de transmissão (ATTWOOD *et al.*, 2022), determinar padrões mutacionais (BAI *et al.*, 2024), além de identificar resistência à terapias (CHEN *et al.*, 2021; MOGHADASI *et al.*, 2023). Consequentemente, a vigilância genômica viabilizou que as autoridades de saúde pública rastreassem contatos de casos (ATTWOOD *et al.*, 2022), indicassem rotas de transmissão em um surto ou epidemia (ESSER *et al.*, 2024; SALLARD *et al.*, 2021), além de verificar a eficácia vacinal (FARAJI *et al.*, 2024) e diagnóstica (BAL *et al.*, 2021; MCMILLEN *et al.*, 2022) frente à evolução do agente viral ao longo tempo.

2.8.2. Vigilância Genômica para o SARS-CoV-2 no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Bahia

Dentre os estados brasileiros, o estado da Bahia foi cenário de recente reemergência de vírus com importante impacto em saúde pública, como o vírus Zika e o vírus Chikungunya (FARIA *et al.*, 2017; NUNES *et al.*, 2015). O estado da Bahia está

localizado na Região Nordeste do Brasil, com uma população de quase 15 milhões de habitantes e com uma taxa de incidência para o SARS-CoV-2 de 12376,9 e taxa de mortalidade de 215,2 ambas para 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Dentre as diversas instituições que realizam diagnóstico molecular para o SARS-CoV-2, destaca-se o Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz (LACEN/BA), reconhecido como a 3ª maior unidade de vigilância laboratorial do país. O LACEN/BA realiza um conjunto de ações transversais junto com os demais sistemas de vigilância em saúde, propiciando conhecimento e investigação diagnóstica de agravos e verificação da qualidade de produtos de interesse para a saúde pública mediante estudo, pesquisa e análises relacionadas aos riscos epidemiológicos, sanitários, ambientais. Além disso, também se dedica à busca de novas metodologias de diagnóstico laboratorial aplicadas a pesquisa de patógenos virais emergentes e reemergentes, incluindo as tecnologias de sequenciamento de nova geração - Ion GeneStudio™ S5 Plus.

A escolha das amostras para o sequenciamento foi baseada na representatividade de todas as regiões geográficas do estado da Bahia, casos suspeitos de reinfecção, amostras de indivíduos que evoluíram para óbito. Além disso, com o intuito de mapear as variantes circulantes no estado, foram sequenciadas amostras suspeitas e/ou contatos de VOCs e VOIs informados pela vigilância epidemiológica do estado, CIEVS (Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde) estadual e municipal e secretarias de saúde municipais.

Desde o início da pandemia de COVID-19 até maio de 2022, os esforços para mapear as linhagens circulantes no estado geraram mais de 2200 genomas, permitindo a identificação de 50 diferentes linhagens do SARS-CoV-2. Dentre elas, foram detectadas todas as variantes de preocupação — Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron — além da variante de interesse Eta (SESAB - Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, 2022) (**Figura 5**).

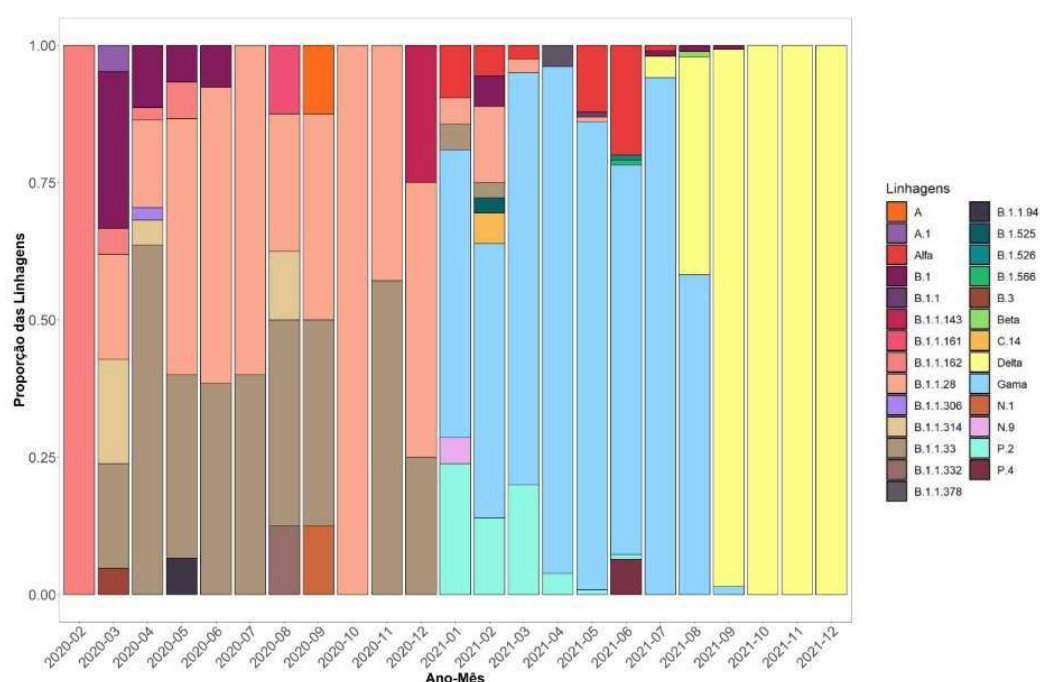


Figura 5. Frequência e distribuição das variantes, linhagens e sub-linhagens do SARS-CoV-2 no estado da Bahia no período de fevereiro de 2020 a dezembro de 2021 (Adaptado) (SESAB, 2022)

No início da pandemia (primeiros meses de 2020), houve uma maior diversidade de linhagens, com destaque para B.1.1.33 e B.1.1.28. A partir de final de 2020 e início de 2021, a variante Gama (P.1) passa a dominar o cenário epidemiológico, atingindo o pico por volta de abril a junho de 2021. A partir de julho de 2021, observa-se um aumento da variante Delta, que domina quase completamente nos meses finais do período analisado. Outras VOCs como Alfa e Beta foram detectadas, mas com proporções visivelmente menores (SESAB, 2022).

3. JUSTIFICATIVA

Patógenos virais representam uma fonte de emergência e reemergência de doenças infecciosas devido ao amplo espectro de hospedeiros que podem ser infectados (HARRIS; HILL, 2021), a capacidade de transmissão entre diferentes espécies (ESCUADERO-PÉREZ *et al.*, 2023; WASIK *et al.*, 2019) e a susceptibilidade que populações apresentam no primeiro contato com o patógeno (MORRIS; POTTER, 1997; PINOTTI *et al.*, 2021). Nesse contexto, a emergência de patógenos virais (CHOI, 2021; PARVEZ; PARVEEN, 2017) como o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) constitui uma das principais preocupações de saúde pública para as autoridades de saúde.

O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença por coronavírus (COVID-19) (KHAN *et al.*, 2020), uma condição sistêmica com manifestações que variam de leves a graves, podendo resultar em complicações respiratórias, cardiovasculares, renais, neurológicas e gastrointestinais, eventualmente levando à morte (MEHTA *et al.*, 2021). Até junho de 2024, foram registrados mais de 776 milhões de casos diagnosticados em todo o mundo, com mais de 7 milhões de mortes (WHO, 2024). O Brasil foi o sétimo país com o maior número de casos, totalizando 37,5 milhões, sendo o segundo em número de mortes, com mais de 702 mil óbitos.

No estado da Bahia, foram registrados mais de 1.8 milhão casos de COVID-19 e mais de 32 mil óbitos (WHO, 2024). Além disso, o impacto da COVID-19 não se limitou à sua alta incidência e à mortalidade associada; a tentativa de interromper a cadeia de transmissão do SARS-CoV-2 através do distanciamento social resultaram em significativos impactos econômicos, psicológicos, políticos e sociais.

No cenário econômico, o Produto Interno Bruto (PIB) mundial apresentou uma queda de -3,1% em 2020, acompanhada por uma taxa de desemprego de 6,6% (WORLD BANK, 2023). No âmbito educacional, tanto instituições de ensino públicas quanto privadas, abrangendo os níveis básico e superior, foram temporariamente fechadas, com a transição para o ensino remoto (SINGH; STEELE; SINGH, 2021). Ainda, o setor de saúde de modo geral, foi impactado por mudanças na dieta, redução da atividade física,

aumento do tabagismo, do consumo de álcool e de outras drogas (NINDENSHUTI; CAIRE-JUVERA, 2023). Adicionalmente, observou-se um aumento nos casos de ansiedade, estresse, depressão e suicídios (KUPCOVA *et al.*, 2023). A pandemia também contribuiu para um aumento no número de divórcios, intensificando problemas psicológicos nas famílias e casos de abusos e violência entre os membros familiares (HOSSEINZADEH *et al.*, 2022).

Dentre as ferramentas aplicadas para mitigar o avanço da pandemia e seus efeitos (desenvolvimento de fármacos (FENG; FU, 2023) e de vacinas (MARKS; GRUPPUSO; ADASHI, 2023), tratamento (YUAN *et al.*, 2023), por exemplo) está a vigilância genômica utilizando genomas completos (QUICK *et al.*, 2016). Estudos com abordagens de vigilância genômica permitiram a identificação e caracterização do genoma do SARS-CoV-2 e de outros vírus no mundo a fim de monitorar rapidamente seu conteúdo genômico (HILL *et al.*, 2023; LO; JAMROZY, 2020). Através dessa abordagem, diferentes variantes de preocupação, interesse e de monitoramento foram observadas em todo o mundo na tentativa de acompanhar a dispersão do SARS-CoV-2 e detectar a emergência de linhagens potencialmente mais transmissíveis e/ou mais virulentas (ROBISHAW *et al.*, 2021).

Além disso, o surgimento continuado de novas linhagens ou variantes associadas com maior transmissibilidade reforça a importância da contínua vigilância genômica dos casos positivos de SARS-CoV-2 no Brasil (GIOVANETTI *et al.*, 2022b). Esse monitoramento permite, além de caracterizar os genomas isolados, acompanhar eventos de escape vacinal (GARCIA-BELTRAN *et al.*, 2021) e a efetividade de testes diagnósticos (MOHAMMADIE *et al.*, 2023) considerando diferentes variantes e estabelecer inferências filogenéticas (TEGALLY *et al.*, 2021; VIANA *et al.*, 2022). Assim, é de extrema importância monitorar as variantes de interesse e de preocupação do vírus SARS-CoV-2 no estado da Bahia para que essas informações possam contribuir com medidas de controle e mitigação da pandemia através dos agentes de saúde pública.

4. OBJETIVO GERAL

Realizar o monitoramento genômico de variantes de interesse e preocupação do vírus SARS-CoV-2 no estado da Bahia, advindas de amostras obtidas no Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz – *LACEN/Ba* até janeiro de 2022.

5. CAPÍTULO I – REVISÃO VIGILÂNCIA GENÔMICA DO SARS-CoV-2 NO MUNDO

5.1. Objetivos

5.1.1. Objetivo geral

- Sumarizar aplicações e implicações da vigilância genômica do SARS-CoV-2 no mundo no período de dezembro de 2019 a outubro de 2022;

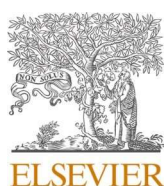
5.1.2. Objetivos específicos

- Descrever sistemática da vigilância genômica do SARS-CoV-2;
- Estabelecer linha do tempo com principais marcos da pandemia e identificação das variantes do SARS-CoV-2;
- Descrever distribuição mundial de variantes de preocupação de acordo os dados de genomas sequenciados depositados em bancos públicos.

5.1.3. Artigo Científico I: Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far)

Publicado em: *Infection, Genetics and Evolution*; Fator de impacto (atual): 4.4

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105405>



Contents lists available at ScienceDirect

Infection, Genetics and Evolution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/meegid

Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far)

Stephane Tosta^a, Keldenn Moreno^a, Gabriel Schuab^{b,c}, Vagner Fonseca^{d,**}, Fátima Maria Cardozo Segovia^e, Simone Kashima^f, Maria Carolina Elias^g, Sandra Coccuzzo Sampaio^g, Massimo Ciccozzi^h, Luiz Carlos Junior Alcantara^{a,c}, Svetoslav Nanev Slavov^{f,g}, José Lourençoⁱ, Eleonora Cella^{j,**}, Marta Giovanetti^{a,c,k,*}

^a Interunit Postgraduate Program in Bioinformatics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^b Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^c Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^d Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^e Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay

^f Blood Center of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

^g Butantan Institute, São Paulo, Brazil

^h Unit of Medical Statistics and Molecular Epidemiology, University Campus Bio-Medico of Rome, Italy

ⁱ BioISI (Biosystems and Integrative Sciences Institute), Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^j Burnett School of Biomedical Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL 32827, USA

^k Department of Science and Technology for Humans and the Environment, University of Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy

ARTICLE INFO

Keywords:

SARS-CoV-2

Viral evolution

Genomic surveillance

Epidemic-pandemic preparedness

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has brought significant challenges for genomic surveillance strategies in public health systems worldwide. During the past thirty-four months, many countries faced several epidemic waves of SARS-CoV-2 infections, driven mainly by the emergence and spread of novel variants. In that line, genomic surveillance has been a crucial toolkit to study the real-time SARS-CoV-2 evolution, for the assessment and optimization of novel diagnostic assays, and to improve the efficacy of existing vaccines. During the pandemic, the identification of emerging lineages carrying lineage-specific mutations (particularly those in the Receptor Binding domain) showed how these mutations might significantly impact viral transmissibility, protection from reinfection and vaccination. So far, an unprecedented number of SARS-CoV-2 viral genomes has been released in public databases (i.e., GISAID, and NCBI), achieving 14 million genome sequences available as of early-November 2022. In the present review, we summarise the global landscape of SARS-CoV-2 during the first thirty-four months of viral circulation and evolution. It demonstrates the urgency and importance of sustained investment in genomic surveillance strategies to timely identify the emergence of any potential viral pathogen or associated variants, which in turn is key to epidemic and pandemic preparedness.

1. SARS-CoV-2: an emerging threat of international concern

In late December 2019, The World Health Organization (WHO) office in China was informed about a cluster of novel cases of pneumonia of unknown aetiology detected in the city of Wuhan, Hubei province (Huang et al., 2020; Wu et al., 2020) (Fig. 1). Shortly afterwards, a new type of coronavirus, later named SARS-CoV-2, was isolated and identified by the Chinese authorities and its genetic sequence was shared with the international community on 10 January 2020 (Zhou et al., 2020)

(Fig. 1). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 was classified as a pandemic on 11 of March 2020 (Cucinotta and Vanelli, 2020) by The World Health Organization (WHO). Up to early November 2022, more than 627 million confirmed cases of SARS-CoV-2 with exceeding 6.5 million associated deaths have been registered worldwide (WHO, 2022) (Fig. 1). As the pandemic advanced, a variety of methods were applied to understanding viral biology and identifying viral factors that influenced the evolution and global spread of this emerging threat.

* Corresponding author at: Interunit Postgraduate Program in Bioinformatics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

** Corresponding authors.

E-mail addresses: vagner.fonseca@gmail.com (V. Fonseca), eleonora.cella@yahoo.it (E. Cella), giovanetti.marta@gmail.com (M. Giovanetti).

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105405>

Received 13 December 2022; Received in revised form 13 January 2023; Accepted 17 January 2023

Available online 18 January 2023

1567-1348/© 2023 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Since the emergence of SARS-CoV-2, genome sequencing has accomplished the function of revealing genetic information, as well as in the development of specific serological and molecular diagnostic tools (Oude Munnink et al., 2021). Diagnostic testing is a critical component of monitoring, preventing and controlling transmission, for which typically the major techniques used have been: i) the detection of viral RNA by nucleic acid amplification tests (NAAT), such as isothermal amplification techniques and the real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR) which is the gold standard for the diagnosis of SARS-CoV-2 acute infection (Mardian et al., 2021); and ii) detection of viral antigens through immunodiagnostic techniques, commonly called rapid diagnostic tests (Ag-RDTs) that offer an opportunity to increase the availability and speed of testing (Mardian et al., 2021). Additionally, the diagnostic screening by NAAT based assays, was also largely used for the early detection of variants of concern (VOCs), of interest (VOI) and under monitoring (VUM), despite if in those cases, the Whole Genome Sequencing (WGS), or at least the partial S-gene sequencing, was described as the best method for characterising potential emerging strains (World Health Organization, 2021).

COVID-19 hindered the healthcare systems of many countries worldwide. During the pandemic, in order to mitigate viral spread, many countries adopted non-pharmaceutical measures such as travel bans, social distancing, school closing and personal protection (Haug et al., 2020). While it partially controlled viral spreading and kept health systems functioning, the magnitude of the impact of the pandemic has varied very differently between countries (Bedford et al., 2020) (Chen et al., 2021) due to underlying local differences such as specific

governmental policy responses. Nevertheless, some of those restrictions, such as lockdowns, revealed to be economically and socially unsustainable when applied for long periods of time (Mathieu et al., 2020), with critical side effects with long-lasting societal impacts such as limited access to education (Hoofman and Secord, 2021) and health treatments of other origin (Pley et al., 2021; Sengar et al., 2022).

As part of past and ongoing efforts to contain the COVID-19 pandemic, understanding the role of asymptomatic patients in the transmission chain appeared to be essential for infection control. Asymptomatic and pre-symptomatic transmission seems to be one of the most important features of SARS-CoV-2. Individuals without symptoms can transmit the virus but estimating their influence on outbreaks might be challenging. In this respect the most important evidence comes from epidemiological studies focusing on contact tracing, which helped directly determine whether infections arose in the close contacts of asymptomatic or pre-symptomatic cases, and to what extent this occurred. Recently released data estimated that asymptomatic infections could represent an excess of one-third of all SARS-CoV-2 infections, with a higher prevalence in children compared to elderly people (Oran and Topol, 2021; Sah et al., 2021; Wang et al., 2022). Studies have also revealed that the viral load in symptomatic and asymptomatic infections does not differ substantially, although the period of viral shedding in symptomatic infections appears to be longer (Oran and Topol, 2021; Sah et al., 2021; Zuin et al., 2021). Furthermore, it is still debated the how or the extent by which asymptomatic infection might act as a “silent trigger” for long-term COVID, and what subsequent immune protection might look like (Boyton and Altmann, 2021).

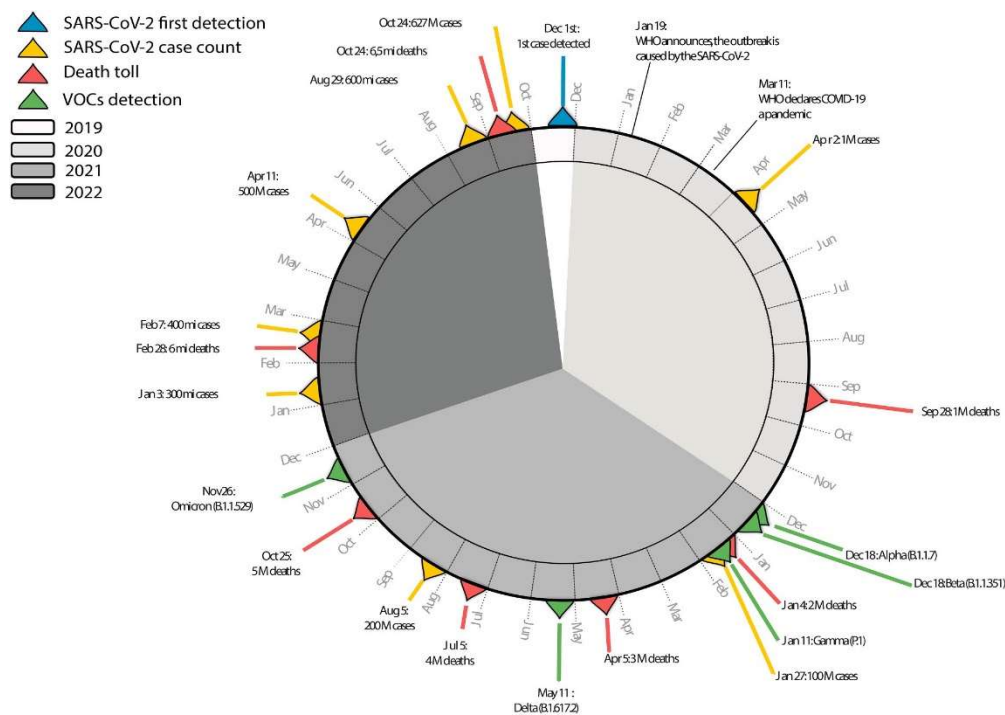


Fig. 1. Timeline of the progression and milestones occurring during the COVID-19 pandemic (December 2019–October 2022). The first COVID-19 case reported is illustrated in blue, the number of reported COVID-19 cases milestones are illustrated in yellow, the total deaths milestones are illustrated in red, the detection of VOCs are illustrated in green. The ring colour indicates different years (2019–2022), as reported in the legend on the top left. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

The development of COVID-19 vaccines in a record time has been regarded as a triumph of biomedical research and public health. Existing vaccines have been developed using several different technologies, such as virus-like particles, inactivated viruses, protein subunits, adenoviral vectors and mRNA, leading to several hundred clinical trials and dozens of approved vaccines, representing an extraordinary advance in the field of vaccinology, with the first utilisation, in a high scale of mRNA vaccine technology (Barrett et al., 2022; Heinz and Stiasny, 2021). These technologies, allied with a global effort towards high vaccine coverage has resulted in more than 12 billion vaccine doses administered worldwide up to late October 2022 (WHO, <https://covid19.who.int/>).

Along the way, several challenges were faced regarding COVID-19 vaccines, such as campaigning for uptake, inequitable worldwide distribution, hesitancy, and the loss of vaccine induced-immunity due to waning and the emergence of antigenically variable and more transmissible VOCs. Despite the latter, vaccine-induced protection against severe disease remains largely preserved, especially with booster doses (Sadarangani et al., 2021; Sitaras et al., 2022). In this respect it is important to note that whereas antibodies physiologically decline after every vaccination, B and T memory cells persist and perform their function, resulting in the prevention of clinical disease (Andrews et al., 2022; Barouch, 2022).

Additionally, during the pandemic, the implementation of an integrated genomics-based surveillance system together with open sharing of genomic surveillance data and collaborative online platforms (e.g. GISAID) have enabled to follow the SARS-CoV-2 real-time evolution, allowing the identification of specific point mutations that have affected the virulence, pathogenesis, host range, immune escape as well as the effectiveness of diagnostics tests, vaccines and therapeutics (Oude Munnink et al., 2021).

In this review, we summarise the global history of SARS-CoV-2 during the first thirty-four months of viral circulation and evolution, focusing particularly on how global genomic surveillance systems enabled the identification of spread, routes and early detection and characterization of variants of concern, and how these findings would eventually direct the global pandemic response.

SARS-CoV-2 real-time evolution

Viruses are continuously changing, and this also includes SARS-CoV-2. Genetic variations occur over time and can lead to the emergence of new variants that might express altered characteristics or phenotypes, some of which may be of public health concern. However, detection and general understanding of these variants may be hampered by limited availability of genomic and epidemiological data. Recently, a novel approach for the surveillance of emerging and re-emerging viral pathogens using High Throughput Sequencing strategies, including portable, real-time nanopore sequencing (often termed 'genomic epidemiology' (Hill et al., 2021)), has impacted the current SARS-CoV-2 pandemic allowing the generation of an unprecedented number of genomic sequences (14 million) (Khare et al., 2021) in a thirty-four months period. The framework described in Fig. 2 includes 6 main steps applied to follow the SARS-CoV-2 real-time evolution. The initial stage of investigation will be sample collection mainly through the nasopharyngeal swabs, followed by molecular screening using real-time PCR. Then, positive samples will be sent for whole genome sequencing, and after that they will either be assembled by mapping reads against a reference genome or by de novo method. The examination of the mutational pattern profile will be used to identify potential genomic changes after novel strains have been subjected to phylogenetic and phylodynamic inferences. The analysis of genomic data along with epidemiological, clinical, meteorological, and mobility data substantially facilitated extensive genomic epidemiological investigations. This allowed early sensitive detection and assignment of circulating viruses into named variants and lineages in a nearly real-time manner (Fig. 2).

During the COVID-19 pandemic some emerging viral variants appeared to be of particular concern because they spread more rapidly, caused more severe disease, or also appeared to be capable of immune evasion. The first identified SARS-CoV-2 variant carried a single point mutation in the spike protein (D614G), emerged early in the pandemic and spread rapidly through Europe and North America. Several lines of evidence now suggest that SARS-CoV-2 variants carrying this mutation have increased transmissibility (Korber et al., 2020; Plante et al., 2021;

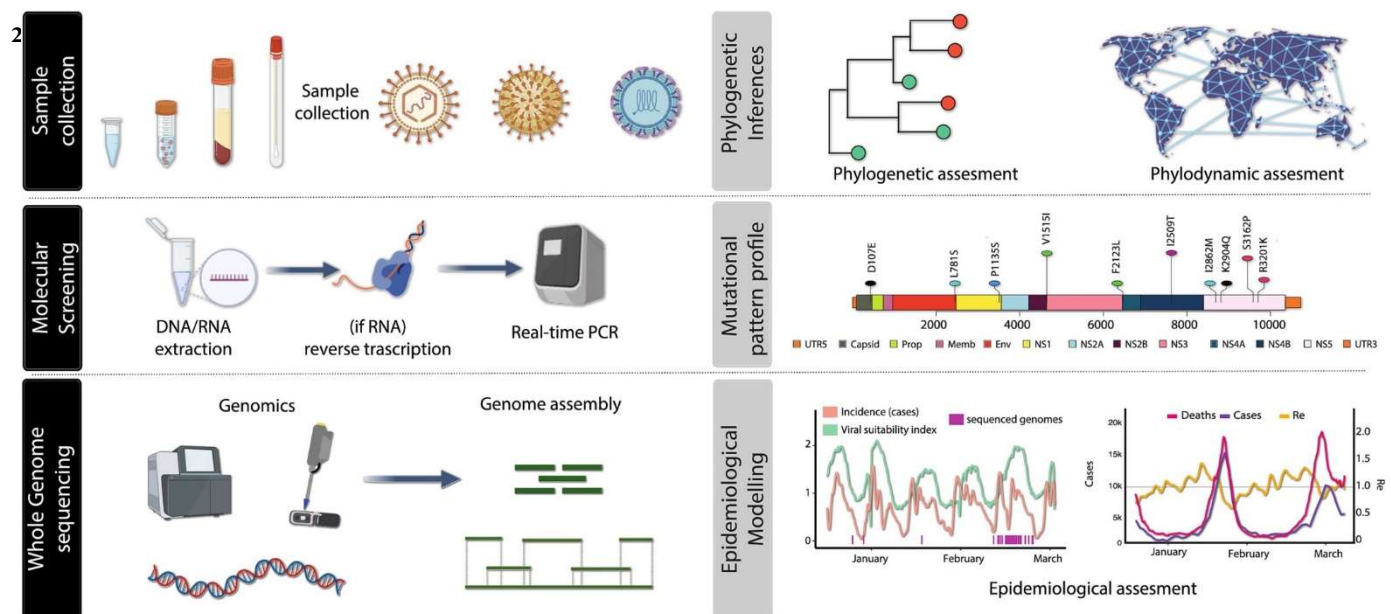


Fig. 2. Genomic surveillance framework for the real-time monitoring of emerging and re-emerging viral pathogens. The framework will include 6 steps. The first step will focus on sample collection. In the second step, outbreak isolates are submitted to molecular screening using real-time PCR. Next (iii), positive samples will be submitted to whole genome sequences and subsequently assembled either using de novo or mapped against a reference genome strategy. Next (iv), novel strains will be submitted to phylogenetic and phylodynamic inferences which in turn will make possible the identification of potential genomic differences through the analysis of the mutational pattern profile (v). In the final step (vi), genomic data will be analysed together with epidemiological, clinical, climatic and mobility data for greatly facilitating large-scale genomic epidemiological investigations.

Volz et al., 2021; Yurkovetskiy et al., 2020; Giovanetti et al., 2022a; Nonaka et al., 2021).

For the classification of SARS-CoV-2 genetic variants, WHO uses the Pango numeric nomenclature system. In this system, when an established circulating variant shows signs of changes in the detectability, transmissibility, disease severity, immune escape, or/and susceptibility to available vaccines and treatments in multiple countries, it is categorised as a VOI. When a VOI starts to change its epidemiological behaviour, virulence, clinical symptoms, and/or global public health measures effectiveness, it is classified as a VOC (Boehm et al., 2021). A nomenclature using the Greek alphabet was proposed by the World Health Organization (WHO) and implemented starting in late May 2021 across the globe (Tracking WHO Variants, WHO).

Other variants that emerged in the fall of 2020 are nowadays called previously circulating variant of concern (VOCs) (Fig. 3): i) The Alpha variant (alias of B.1.1.7), first detected in the United Kingdom by the end of September 2020 (Fig. 1, Fig. 3), which carries 23 nucleotide substitutions (Galloway, 2021) received WHO designation as a VOC (WHO, 2022) on December 18, 2020 and became predominant in 21 nations as of March 16, 2021; ii) The Beta variant (alias of B.1.351) which emerged independently in South Africa in May 2020 was characterised by seven mutations in the spike protein, including three at key residues in the receptor-binding domain (RBD) (K417N, E484K and N501Y) (Tegally et al., 2021). Also on December 18, 2020, WHO designated Beta as a VOC (WHO, 2022); iii) The Gamma variant (alias of P.1), first identified in Brazilian travellers in Japan and assigned as VOC in January 2021 (WHO, 2022), which carries 17 unique mutations, including three in the (RBD) of the spike protein (K417T, E484K, and N501Y) (Faria et al., 2021) and iv) in May 2021, the Delta variant (alias of B.1.617.2) first detected in India which carries 29 mutations in several proteins, some of them in RBD in the spike protein (L452R, T478K, P681R) (Cherian et al., 2021; Giovanetti et al., 2022b). Delta was designated as a VOI on April 4, 2021, and as a VOC March 11, 2021 (WHO, 2022).

The later identification of the Omicron (alias of B.1.1.529) variant in

late November 2021 in Botswana and South Africa revealed the identification of more than 50 novel point mutations, 30 of which associated with residue change in the spike protein leading WHO to designate Omicron as a VOC on November 26, 2021 (WHO, 2022). Circulation of Omicron-related lineages (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, and BA.5) rapidly replaced previously circulating variants. More recently, novel Omicron sub-variants BA.4-like and BA.5-like emerged (i.e., BA.5.1, BA.5.2, BA.5.2.1, BE., BF., BN.1, BQ.1 and others) with new defining point mutations which appear to be critical for escape from immune responses generated against older variants (Tegally et al., 2022a, 2022b; Tuekprakhon et al., 2022; Alcantara et al., 2022). The measurable effects of vaccination and the ongoing sustained transmission of Omicron VOC-derived lineages under no significant changes in disease rates in populations with herd-immunity to previous variants raises questions about future viral adaptation to the human host and the transition from a pandemic to an endemic scenario.

The replacement of dominant lineages during the pandemic reflected the success of SARS-CoV-2 intrinsic mechanisms of adaptation facing the host immune system triggered or not by vaccination and the effects of previous levels of infection by other VOCs across populations. Several studies revealed sporadic evidence of SARS-CoV-2 co-infection cases (Swets et al., 2022). In addition, events of recombination were also described, and appear to be more likely in cases of a sustained long period of infection, especially in immunocompromised or immunosuppressed patients (Turakhia et al., 2022). Recombination may promote phenotypic changes and confer increases in viral fitness. Several recombination events were reported across the VOCs including *Alpha-Delta*, *Beta-Delta*, *Delta-BA.1* and *BA.1-BA.2* and also across common lineages (Focosi and Maggi, 2022, p. 2). In the Pangolin lineage system (Rambaut et al., 2020), they are classified with the “X” prefix. Currently, WHO tracks the XBB variant (recombinant of BA.2.10.1 and BA.2.75 sublineages) as possible Omicron sub-variants under monitoring (Tracking WHO Variants, WHO).

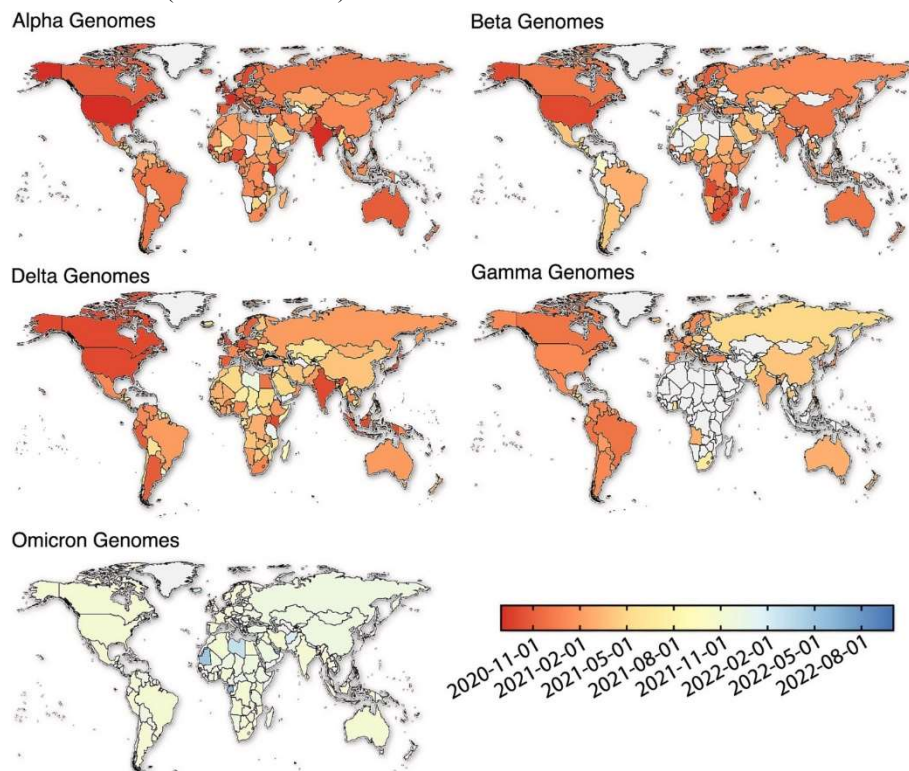


Fig. 3. VOCs world distribution according to their sequenced genomes. The legend on the bottom right indicates the progression and the spread of each VOC through time at the countrywise level.

3. SARS-CoV-2 spillover and spillback

Zoonotic spillover refers to the pathogen transmission from wild animals to humans. A solid percentage of human infectious diseases (70–80%) are from pathogens that originally circulated in non-human animal species (Jelinek et al., 2021). Zoonotic spillover thus has a key role in the emergence of new human infectious diseases (Jelinek et al., 2021). Identifying the factors (e.g., recurrence of interactions between humans, livestock, animals, and wild species) that allow the transmission of pathogens from wild animals to humans is essential to implement strategies focused on preventing or ameliorating new epidemics and pandemics.

Up to now, different zoonoses have emerged from the Coronaviridae family in the past century ($n = 7$), including three responsible for noteworthy human mortality (SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2). Those viruses are believed to have originally derived from a bat reservoir species (Lytras et al., 2022; Pekar et al., 2022), although several intermediate wild animal species (such as dromedary camel, palm civet, and swine) have been suggested to participate in introduction to human populations, e.g., pangolins for SARS-CoV-2 (Schindell et al., 2022) and camels for MERS-CoV (Chu, 2015; Dudas et al., 2018).

SARS-CoV-2 has shown the ability to jump across animal species, such that viral strains might acquire unique mutations to adapt to specific hosts. Spillover (from animals) and spillback (from humans) (Fig. 4) thus allows for viral genetic diversity that may be of importance for both animal and human health (Fagre et al., 2021; Larsen et al., 2021; Sharun et al., 2021). Due to factors such as urbanisation and globalisation, there is currently a wide range of wild, farmed, and domesticated species of animals in close contact with humans across the world, within environments with adequate conditions for transmission (e.g., farms, wild-life trade). During the pandemic, spillback was shown to occur e.g., in domesticated animals such as cats and dogs (Bienzle et al., 2022), urban-related animals such as squirrels, and farmed animals such as minks and ferrets (Schindell et al., 2022). A notable example was the mid-2020 mink farm outbreak in Denmark that revealed a mink-specific SARS-CoV-2 variant with a combination of mutations not previously described, but that critically included the mutation D614G which had

been shown to play a major role in the maintenance of more transmissible lineages among humans (Larsen et al., 2021). A second example was the finding of sustained transmission in deer US, which were documented to be susceptible to the infection caused by multiple SARS-CoV-2 variants (Hale et al., 2022). To date, however, there has been no evidence of spillback to the human population resulting in the emergence of successful new variants, but awareness of this possibility remains high among policy makers and genomic surveillance specialists (Tegally et al., 2022a, 2022b).

4. Genomic surveillance as a tool to track the dynamics of the SARS-CoV-2 pandemic

The COVID-19 pandemic marked a breakpoint for genomic surveillance across the globe, exposing the enormous challenges of implementing genomics in public health surveillance systems (Fig. 2). The first SARS-CoV-2 genomes were shared on January 10th, 2020, with its diagnostic assay available January 13th, 2020, in about less than 15 days after the notification to WHO of an unusual cluster of pneumonia cases in China. The speed of data sharing and pathogen characterization was unprecedented and genomic surveillance started to be consistently used to monitor in real-time evolution and transmission, and to identify genetic variants that could negatively impact both pharmaceutical and non-pharmaceutical countermeasures. However, regional and temporal variation in the intensity of SARS-CoV-2 genome sequencing was primarily driven by socioeconomic disparities, as evidenced by the percentage of COVID-19 cases sequenced in countries around the world. Nearly 80% of high-income countries had more than 0.5% of their COVID-19 cases sequenced, compared to less than 50% of middle and low-income countries (Brito et al., 2022). Recognising the significant opportunities afforded by genomics, there have been since the start of the pandemic major government investments in the development and implementation of whole-genome sequencing (WGS), predominantly within high-income settings. The United Kingdom rapidly established the COVID-19 Genomics UK Consortium (COG-UK) (Marjanovic et al., 2022) and the United States government invested US\$1.7 billion to expand genomics capacity for COVID-19 (The White House, 2021). In

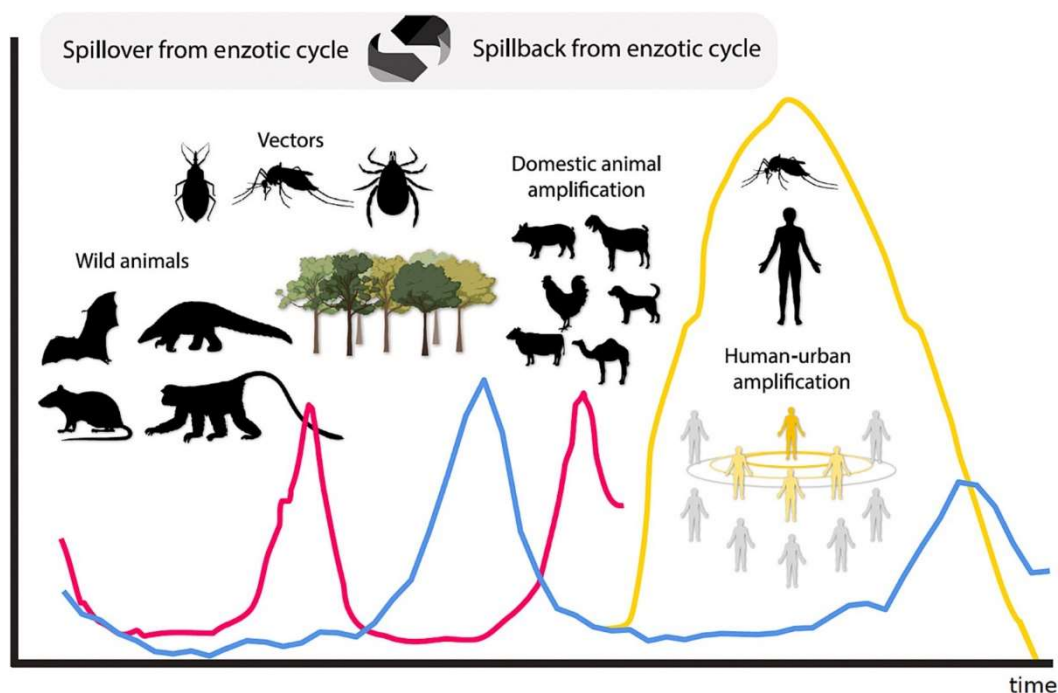


Fig. 4. Zoonotic transmission chains. Interactions between humans, and different host species (including wild, domestic animals and vectors), which are important drivers for spillover and spillback events. Different colours indicates different epidemic waves.

Australia, the pandemic highlighted the need for an integrated public health genomics surveillance system, resulting in the fast-tracked development of AusTrakka, Australia's current pathogen genomics tool (Hoang et al., 2022). A world-class capacities for genomic surveillance of SARS-CoV-2 and potential viral threats was build up by South Africa aiming to implement the Network for Genomic Surveillance in South Africa (Msomi et al., 2020) within sixty days after the first cases in the region, in May 2020. After this first genome surveillance commitment, the country is implemented tools and efforts to extend the prompt surveillance to other African countries (Tegally et al., 2022a, 2022b). In South America, Brazil built up a National warning Network led by the Brazilian Ministry of Health and the Pan American Health Organization. Through this initiative a High Throughput Sequencing platform was implemented in all 27 Brazilian states that accounted for the generation of more than 190 k SARS-CoV-2 complete genomes in a 3-years-period.

Across all of these initiatives, genomic surveillance demonstrated crucial knowledge and policy making capacities, including for example: i) genotyping, serotyping, lineage assignment of circulating viral diversity; ii) identifying epidemiologically linked individuals for contact tracing; iii) identifying national and international transmission routes; iv) demonstrating that rapid and universal data sharing is feasible in research; v) democratising access to computational and bioinformatic resources and expertise, in particular from higher income countries to lower income countries; vi) detecting emerging variants of concern before their international expansion; vii) generating knowledge on the mutational landscape of circulating viruses, critical for evaluation and development of treatments and vaccines; viii) advancing methodologies and technology to deal with the never seen before demand for big data, real-time output. In the context of the latter, several inference methods were applied using large-scale models with relatively sparse sampling, as Bayesian inference to estimate the basic reproduction number (R_0) (Geidelberg et al., 2021; Stockdale et al., 2022). In addition to that, significant efforts have also been made to complement traditional epidemiological tools with a recent revolution especially using artificial intelligence (AI). AI-based model systems could help to reconstruct outbreak transmission using genomic data, to estimate risk factors, to finely-detect transmission network, to improve pattern recognition of disease spread in populations and predictions of outbreaks in different geographical locations (Eraslan et al., 2019).

5. Prospects and conclusion

A take-home message from the COVID-19 pandemic is how timely generated knowledge has a critical role in the decision making towards containment and control of infectious disease threats. It has long been accepted that genomic data contributes in unique ways to a better understanding of infections in a manner essential to guide and solve issues relevant to public health. However, genomic surveillance is affected by how the sampling is performed, case identification, correct use of diagnostic tests, viral load, and timeframe from case identification to genome sequencing. These pitfalls were exposed early on during the COVID-19 pandemic. Paradoxically, in time and in the presence of investment, the pandemic also provided opportunities to demonstrate that genomics is an indispensable research tool for the real-time surveillance, policy making, control and prevention of emerging infectious diseases. The major technological and infrastructural development that took place due to a public health emergency of unprecedented dimension should not be lost. The new or revamped regional, country, and global level networks that developed and implemented sequencing and bioinformatics of SARS-CoV-2 during the pandemic need to be ensured future sustained funding and complete integration into existing national surveillance, public health, and research systems.

CRedit authorship contribution statement

Stephane Tosta: Methodology, Formal analysis, Data curation, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization. **Keldenn Moreno:** Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Gabriel Schuab:** Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Vagner Fonseca:** Methodology, Formal analysis, Investigation, Visualization. **Fátima Maria Cardozo Segovia:** Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Simone Kashima:** Investigation, Writing – review & editing. **Maria Carolina Elias:** Investigation, Writing – review & editing. **Sandra Coccuzzo Sampaio:** Investigation, Writing – review & editing. **Massimo Ciccozzi:** Investigation, Writing – review & editing. **Luiz Carlos Junior Alcantara:** Investigation, Writing – review & editing. **Svetoslav Naney Slavov:** Investigation, Writing – review & editing. **Jose Lourenço:** Validation, Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing – review & editing, Visualization. **Eleonora Cella:** Conceptualization, Validation, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Marta Giovanetti:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization, Supervision.

Declaration of Competing Interest

Not declared.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

Acknowledgments

MG is funded by PON “Ricerca e Innovazione” 2014-2020. This work was supported in part by the CRP- ICGEB RESEARCH GRANT 2020 Project CRP/BRA20-03, Contract CRP/20/03. SNS is funded by FAPESP 2017/23205-8. JL was supported by a Principal Investigator research contract by FcIências.ID (Associação para a Investigação e Desenvolvimento de Ciências) of the Faculty of Sciences at the University of Lisbon (UIDP/4046/2020).

References

- Alcantara, L.C.J., Nogueira, E., Shuab, G., Tosta, S., Frisch, H., Pimentel, V., Souza-Neto, J.A., Coutinho, L.L., Fukumasu, H., Sampaio, S.C., Elias, M.C., Kashima, S., Slavov, S.N., Ciccozzi, M., Cella, E., Lourenco, J., Fonseca, V., Giovanetti, M., 2022. SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves. *Virus Res.* 2 (315), 198–785. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198785>.
- Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Sachdeva, R., Gower, C., Ramsay, M., Lopez Bernal, J., 2022. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat. Med.* 28 (4) <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01699-1>. Article 4.
- Barouch, D. H. (2022). Covid-19 Vaccines Bashor, L. Gagne, R. B. Bosco-Lauth, A. M. Bowen, R. A. Stenglein, VandeWoude, M. S. (2021) SARS-CoV-2 evolution in animals suggests mechanisms for rapid variant selection. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 118(44), e2105253118. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.2105253118>.
- Barrett, A.D.T., Titball, R.W., MacAry, P.A., Rupp, R.E., von Messling, V., Walker, D.H., Fanget, N.V.J., 2022. The rapid progress in COVID vaccine development and implementation. *Npj Vaccines* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00442-8>. Article 1.
- Bedford, J., Enria, D., Giesecke, J., Heymann, D.L., Ihekweazu, C., Kobinger, G., Lane, H. C., Memish, Z., Oh, M., Sall, A.A., Schuchat, A., Ungchusak, K., Wieler, L.H., 2020. COVID-19: towards controlling a pandemic. *Lancet* 395 (10229), 1015–1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30673-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30673-5).
- Bienze, D., Rousseau, J., Marom, D., MacNicol, J., Jacobson, L., Sparling, S., Prystajek, N., Fraser, E., Weese, J.S., 2022. Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection and Illness in Cats and Dogs. *Emerg. Infect. Dis.* 28 (6), 1154–1162. <https://doi.org/10.3201/eid2806.220423>.
- Boehm, E., Kronig, I., Neher, R.A., Eckerle, I., Vetter, P., Kaiser, L., 2021. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (8), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.022>.
- Boyton, R.J., Altmann, D.M., 2021. The immunology of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: what are the key questions? *Nat. Rev. Immunol.* 21 (12), 762–768. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00631-x>.

- Brito, A.F., Semenova, E., Dudas, G., et al., 2022. Global disparities in SARS-CoV-2 genomic surveillance. *Nat. Commun.* 13, 7003. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33713-y>.
- Chen, C., Shi, Y., Zhang, P., Ding, C., 2021. A cross-country comparison of fiscal policy responses to the COVID-19 global pandemic. *J. Comparat. Policy Anal.: Res. Pract.* 23 (2), 262–273. <https://doi.org/10.1080/13876988.2021.1878885>.
- Cherian, S., Potdar, V., Jadhav, S., Yadav, P., Gupta, N., Das, M., Rakshit, P., Singh, S., Abraham, P., Panda, S., Team, N., 2021. SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms* 9 (7), 1542. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071542>.
- Chu, D.K.W., 2015. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels in Nigeria. *Eurosurveillance* 20 (49), 30086. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30086>.
- Cucinotta, D., Vanelli, M., 2020. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio-Med.: Atenei Parmensis* 91 (1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
- Dudas, G., Carvalho, L.M., Rambaut, A., Bedford, T., 2018. MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *Elife* 16 (7), e31257. <https://doi.org/10.7554/eLife.31257>.
- Eraslan, G., Ayvec, Z., Gagneur, J., Theis, F.J., 2019. Deep learning: new computational modelling techniques for genomics. *Nat. Rev. Genet.* 20 (7), 389–403. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0122-6>.
- Fagre, A., Lewis, J., Eckley, M., Zhan, S., Rocha, S.M., Sexton, N.R., Burke, B., Geiss, B., Peersen, O., Bass, T., Kading, R., Rovnak, J., Ebel, G.D., Tjalkens, R.B., Aboellail, T., Schoutz, T., 2021. SARS-CoV-2 infection, neuropathogenesis and transmission among deer mice: implications for spillback to New World rodents. *PLoS Pathog.* 17 (5), e1009585. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009585>.
- Faria, N.R., Mellan, T.A., Whittaker, C., Claro, I.M., da Candido, D.S., Mishra, S., Crispim, M.A.E., Sales, F.C.S., Hawryluk, I., McCrone, J.T., Hulsmit, R.J.G., Franco, L.A.M., Ramundo, M.S., de Jesus, J.G., Andrade, P.S., Coletti, T.M., Ferreira, G.M., Silva, C.A.M., Manuli, E.R., Sabino, E.C., 2021. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 372 (6544), 815–821. <https://doi.org/10.1126/science.abb2644>.
- Focosi, D., Maggi, F., 2022. Recombination in coronaviruses, with a focus on SARS-CoV-2. *Viruses* 14 (6). <https://doi.org/10.3390/v14061239>. Article 6.
- Galloway, S.E., 2021. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage—United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 70 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>.
- Geidelberg, L., Boyd, O., Jorgensen, D., Siveroni, I., Nascimento, F.F., Johnson, R., Ragonnet-Cronin, M., Fu, H., Wang, H., Xi, X., Chen, W., Liu, D., Chen, Y., Tian, M., Tan, W., Zai, J., Sun, W., Li, J., Li, J., Nie, Q., 2021. Genomic epidemiology of a densely sampled COVID-19 outbreak in China. *Virus Evol.* 7 (1) <https://doi.org/10.1093/ve/veaa102>.
- Giovanetti, M., Slavov, S.N., Fonseca, V., et al., 2022a. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. *Nat. Microbiol.* 7 (1), 1490–1500. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01191-z>.
- Giovanetti, M., Fonseca, V., Wilkinson, E., Tegally, H., San, E.J., Althaus, C.L., Xavier, J., Nanev Slavov, S., Viala, V.L., Cantieri Jero nimo Lima, A., Ribeiro, G., Souza-Neto, J. A., Fukumasu, H., Lehmann Coutinho, L., Venancio da Cunha, R., Freitas, C., de Campelo, A.E., Melo, C.F., de Navegantes Araújo, W., Do Carmo Said, R.F., Almiron, M., de Oliveira, T., Coccuzzo Sampaio, S., Elias, M.C., Covas, D.T., Holmes, E.C., Lourenço, J., Kashima, S., de Alcantara, L.C.J., 2022b. Replacement of the gamma by the Delta variant in Brazil: impact of lineage displacement on the ongoing pandemic. *Virus Evol.* 8 (1) <https://doi.org/10.1093/ve/veac024>.
- Hale, V.L., Dennis, P.M., McBride, D.S., Nolting, J.M., Madden, C., Huey, D., Ehrlich, M., Grieser, J., Winston, J., Lombardi, D., Gibson, S., Saif, L., Killian, M.L., Lantz, K., Tell, R.M., Torchetti, M., Robbe-Austerman, S., Nelson, M.I., Faith, S.A., Bowman, A. S., 2022. SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer. *Nature* 602 (7897), 481–486. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04353-x>.
- Haug, N., Geyrhofer, L., Londei, A., Dervic, E., Desvars-Larrive, A., Loreto, V., Pinior, B., Thurner, S., Klimek, P., 2020. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nat. Hum. Behav.* 4 (12) <https://doi.org/10.1038/s41562-020-01009-0>. Article 12.
- Heinz, F.X., Stiasny, K., 2021. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *Npj Vaccines* 6 (1). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>. Article 1.
- Hill, V., Ruis, C., Bajaj, S., Pybus, O.G., Kraemer, M.U.G., 2021. Progress and challenges in virus genomic epidemiology. *Trends Parasitol.* 37 (12), 1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.08.007>.
- Hoang, T., da Silva, A.G., Jennison, A.V., Williamson, D.A., Howden, B.P., Seemann, T., 2022. AusTrakka: fast-tracking nationalized genomics surveillance in response to the COVID-19 pandemic. *Nat. Commun.* 13 (1) <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28529-9>. Article 1.
- Hoofman, J., Secord, E., 2021. The effect of COVID-19 on education. *Pediatr. Clin. N. Am.* 68 (5), 1071–1079. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.05.009>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 395 (10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Jelinek, H.F., Mousa, M., Alefishat, E., Osman, W., Spence, I., Bu, D., Feng, S.F., Byrd, J., Magni, P.A., Sahibzada, S., Tay, G.K., Alsafar, H.S., 2021. Evolution, ecology, and zoonotic transmission of Betacoronaviruses: a review. *Front. Vet. Sci.* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.644414>.
- Khare, S., Gurry, C., Freitas, L., Schultz, M.B., Bach, G., Diallo, A., Akite, N., Ho, J., Lee, R.T., Yeo, W., Team, G.C.C., Maurer-Stroh, S., 2021. GISAID's role in pandemic response. *China CDC Weekly* 3 (49), 1049–1051. <https://doi.org/10.46234/ccdcw.2021.255>.
- Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E.E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K.M., Parker, M.D., Partridge, D.G., Evans, C.M., Freeman, T.M., de Silva, T.I., Sheffield COVID-19 Genomics Group, McDanal, C., Perez, L.G., Montefiori, D.C., 2020. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 182 (4), 812–827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>.
- Larsen, H.D., Fonager, J., Lomholt, F.K., Dalby, T., Benedetti, G., Kristensen, B., Urth, T. R., Rasmussen, M., Lassauni ere, R., Rasmussen, T.B., Strandbygaard, B., Lohse, L., Chaine, M., Møller, K.L., Berthelsen, A.-S.N., Norgaard, S.K., So nksen, U.W., Boklund, A.E., Hammer, A.S., Mølbak, K., 2021. Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Eurosurveillance* 26 (5). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.210009>.
- Lytras, S., Hughes, J., Martin, D., Swanepoel, P., de Klerk, A., Lourens, R., Kosakovsky Pond, S.L., Xia, W., Jiang, X., Robertson, D.L., 2022. Exploring the natural origins of SARS-CoV-2 in the light of recombination. *Genome Biol. Evol.* 14 (2) <https://doi.org/10.1093/gbe/evac018>.
- Mardian, Y., Kosasih, H., Karyana, M., Neal, A., Lau, C.-Y., 2021. Review of current COVID-19 diagnostics and opportunities for further development. *Front. Med.* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.615099>.
- Marjanovic, S., Romanelli, R.J., Ali, G.-C., Leach, B., Bonsu, M., Rodriguez-Rincon, D., Ling, T., 2022. COVID-19 genomics UK (COG-UK) consortium: final report. *Rand Health Quart.* 9 (4), 24.
- Mathieu, E., Ritchie, H., Rod es-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., 2020. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- Msomí, N., Mlisana, K., de Oliveira, T., Msomi, N., Mlisana, K., Williams, J., Bhiman, J. N., Goedhals, D., Engelbrecht, S., Zyl, G.V., Preiser, W., Hardie, D., Hsiao, M., Mulder, N., Martin, D., Christoffels, A., York, D., Giandhari, J., Wilkinson, E., de Oliveira, T., 2020. A genomics network established to respond rapidly to public health threats in South Africa. *The Lancet Microbe* 1 (6), e229–e230. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30116-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30116-6).
- Nonaka, C.K.V., Franco, M.M., Gr aaf, T., de Lorenzo Barcia, C.A., de A vila Mendonça, R. N., de Sousa, K.A.F., Neiva, L.M.C., Fosenca, V., Mendes, A.V.A., de Aguiar, R.S., Giovanetti, M., de Freitas Souza, B.S., 2021. Genomic evidence of SARS-CoV-2 reinfection involving E484K spike mutation. *Emerg. Infect. Dis.* 27 (5), 1522–1524. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210191>.
- Oran, D.P., Topol, E.J., 2021. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. *Ann. Intern. Med.* 174 (5), 655–662. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.
- Oude Munnink, B.B., Worp, N., Nieuwenhuijse, D.F., Sikkema, R.S., Haagmans, B., Fouchier, R.A.M., Koopmans, M., 2021. The next phase of SARS-CoV-2 surveillance: real-time molecular epidemiology. *Nat. Med.* 27 (9) <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01472-w>. Article 9.
- Pekar, J.E., Magee, A., Parker, E., Moshiri, N., Izhikevich, K., Havens, J.L., Gangavarapu, K., Malpica Serrano, L.M., Crits-Christoph, A., Matteson, N.L., Zeller, M., Levy, J.I., Wang, J.C., Hughes, S., Lee, J., Park, H., Park, M.-S., Yan, Ching Zi, Lin, K., R. T. P. Wertheim, J.O., 2022. The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science* 377 (6609), 960–966. <https://doi.org/10.1126/science.abp8337>.
- Plante, J.A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B.A., Lokugamage, K.G., Zhang, X., Murato, A.E., Zou, J., Fontes-Garfias, C.R., Mirchandani, D., Scharton, D., Bilello, J. P., Ku, Z., An, Z., Kalveram, B., Freiberg, A.N., Menachery, V.D., Xie, X., Shi, P.-Y., 2021. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 592 (7852). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>. Article 7852.
- Pley, C.M., McNaughton, A.L., Matthews, P.C., Lourenço, J., 2021. The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection. *BMJ Glob. Health* 6 (1). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004275>. Article 75.
- Rambaut, A., Holmes, E.C., O'Toole, A., Hill, V., McCrone, J.T., Ruis, C., du Plessis, L., Pybus, O.G., 2020. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* 5 (11) <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>. Article 11.
- Sadarangani, M., Marchant, A., Kollmann, T.R., 2021. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat. Rev. Immunol.* 21 (8), 475–484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>.
- Sah, P., Fitzpatrick, M.C., Zimmer, C.F., Abdollahi, E., Juden-Kelly, L., Moghadas, S.M., Singer, B.H., Galvani, A.P., 2021. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118 (34), e2109229118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2109229118>.
- Schindell, B.G., Allardice, M., McBride, J.A.M., Dennehy, B., Kindrachuk, J., 2022. SARS-CoV-2 and the missing link of intermediate hosts in viral emergence—what we can learn from other Betacoronaviruses. *Front. Virol.* 2. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fviro.2022.875213>.
- Sengar, M., Chinnaswamy, G., Ranganathan, P., Ashok, A., Bhosale, S., Biswas, S., Chaturvedi, P., Dhamne, C., Divatia, J., D'Sa, K., Jain, H., Laskar, S., Moulik, N.R., Mummudi, N., Nair, S., Nayak, L., Nayak, P., Patkar, S., Pawaskar, P., Ramaswamy, A., Shetty, O., Singh, A., Sridhar, E., Thorat, J., Badwe, R., Pramesh, C. S., 2022. TMH COVID-19 action group. Outcomes of COVID-19 and risk factors in patients with cancer. *Nat. Can.* 3 (5), 551. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00363-4>.
- Sharun, K., Dhama, K., Pawde, A.M., Gorta 'zar, C., Tiwari, R., Bonilla-Aldana, D.K., Rodriguez-Morales, A.J., de la Fuente, J., Michalak, I., Attia, Y.A., 2021. SARS-CoV-2 in animals: potential for unknown reservoir hosts and public health implications. *Vet. Q.* 41 (1), 181–201. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1921311>.

- Sitaras, I., Jacobsen, H., Higdon, M.M., Dowling, W.E., Bar-Zeev, N., Deloria, Knoll, M., 2022. Systematic review of primary and booster COVID-19 sera neutralizing ability against SARS-CoV-2 omicron variant. *NPJ Vaccines* 7 (1), 147. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00565-y>, 15.
- Stockdale, J.E., Liu, P., Colijn, C., 2022. The potential of genomics for infectious disease forecasting. *Nat. Microbiol.* 7 (11) <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01233-6>. Article 11.
- Swets, M.C., Russell, C.D., Harrison, E.M., Docherty, A.B., Lone, N., Girvan, M., Hardwick, H.E., Visser, L.G., Openshaw, P.J.M., Groeneveld, G.H., Semple, M.G., Baillie, J.K., 2022. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 16 (399), 1463–1464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00383-X).
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E.J., Msomi, N., Mlisana, K., von Gottberg, A., Walaza, S., Allam, M., Ismail, A., Mohale, T., Glass, A.J., Engelbrecht, S., Van Zyl, G., de Oliveira, T., 2021. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 592 (7854). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>. Article 7854.
- Tegally, H., Moir, M., Everatt, J., Giovanetti, M., Scheepers, C., Wilkinson, E., Subramoney, K., Makatini, Z., Moyo, S., Amoako, D.G., Baxter, C., Althaus, C.L., Anyaneji, U.J., Kekana, D., Viana, R., Giandhari, J., Lessells, R.J., Maponga, T., Marupula, D., de Oliveira, T., 2022a. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat. Med.* 28 (9) <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>. Article 9.
- Tegally, H., San, J.E., Cotten, M., Moir, M., Tegomoh, B., Mboowa, G., Martin, D.P., Baxter, C., Lambisa, A.W., Diallo, A., Amoako, D.G., Diagne, M.M., Sisay, A., Zekri, A.-R.N., Gueye, A.S., Sangare, A.K., Ouedraogo, A.-S., Sow, A., Musa, A.O., Wilkinson, E., 2022b. The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: insights from rapidly expanding genomic surveillance. *Science* 378 (6615). <https://doi.org/10.1126/science.abq5358> eabq5358.
- The White House, 2021, April 16. Fact Sheet: Biden Administration Announces \$1.7 Billion Investment to Fight COVID-19 Variants. The White House. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2021/04/16/fact-sheet-biden-administration-announces-1-7-billion-investment-to-fight-covid-19-variants/>.
- Tuekprakhon, A., Notalai, R., Dijokaite-Guraliuc, A., Zhou, D., Ginn, H.M., Selvaraj, M., Liu, C., Mentzer, A.J., Supasa, P., Duyvesteyn, H.M.E., Das, R., Skelly, D., Ritter, T. G., Amini, A., Bibi, S., Adele, S., Johnson, S.A., Constantinides, B., Webster, H., Screaton, G.R., 2022. Antibody escape of SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 185 (14), 2422–2433.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.005>.
- Turakhia, Y., Thornlow, B., Hinrichs, A., McBroome, J., Ayala, N., Ye, C., Smith, K., De Maio, N., Haussler, D., Lanfear, R., Corbett-Detig, R., 2022. Pandemic-scale phylogenomics reveals the SARS-CoV-2 recombination landscape. *Nature* 609 (7929), 994–997. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05189-9>.
- Volz, E., Hill, V., McCrone, J.T., Price, A., Jorgensen, D., O'Toole, A., Southgate, J., Johnson, R., Jackson, B., Nascimento, F.F., Rey, S.M., Nicholls, S.M., Colquhoun, R. M., da Silva Filipe, A., Shepherd, J., Pascall, D.J., Shah, R., Jesudason, N., Li, K., Connor, T.R., 2021. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell* 184 (1), 64–75.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020>.
- Wang, Z., Wu, P., Wang, J., Lourenço, J., Li, B., Rader, B., Laine, M., Miao, H., Wang, L., Song, H., Bharti, N., Brownstein, J.S., Bjornstad, O.N., Dye, C., Tian, H., 2022. Assessing the asymptomatic proportion of SARS-CoV-2 infection with age in China before mass vaccination. *J. R. Soc. Interface*. <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0498>.
- WHO, 2022, January 1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>.
- World Health Organization, 2021. Recommendations for National SARS-CoV-2 Testing Strategies and Diagnostic Capacities: Interim Guidance, 25 June 2021 (WHO/2019-nCoV/lab_testing/2021.1). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342002>.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E.C., Zhang, Y.-Z., 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579 (7798). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. Article 7798.
- Yurkovetskiy, L., Wang, X., Pascal, K.E., Tomkins-Tinch, C., Nyalile, T.P., Wang, Y., Baum, A., Diehl, W.E., Dauphin, A., Carbone, C., Veinotte, K., Egri, S.B., Schaffner, S. F., Lemieux, J.E., Munro, J.B., Rafique, A., Barve, A., Sabeti, P.C., Kyratsous, C.A., Luban, J., 2020. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell* 183 (3), 739–751.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., Shi, Z.-L., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 (7798). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. Article 7798.
- Zuin, M., Gentili, V., Cervellati, C., Rizzo, R., Zuliani, G., 2021. Viral load difference between symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients: systematic review and Meta-analysis. *Infect. Dis. Rep.* 13 (3), 645–653. <https://doi.org/10.3390/idr13030061>.

**6. CAPÍTULO II – DETECÇÃO DE VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO E
INTERESSE DO SARS-CoV-2 NO ESTADO DA BAHIA**

6.1. Objetivos

6.1.1. Objetivo geral

- Monitorar a introdução de variantes de preocupação e de interesse do SARS-CoV-2 no estado da Bahia;

6.1.2. Objetivos específicos

- Gerar sequências genômicas completas a partir de pacientes com diagnóstico positivo para o SARS-CoV-2 triados no LACEN-BA;
- Identificar as linhagens dos genomas analisados;
- Determinar filogeneticamente a origem das cepas no tempo e no espaço.

6.2. Artigo Científico II: Short Report: Early genomic detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Northeast Brazil

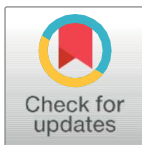
Publicado em: *Plos Neglected Tropical Diseases*; Fator de impacto (atual): 3.8

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009591>

RESEARCH ARTICLE

Short Report: Early genomic detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Northeast Brazil

Stephane Tosta^{1,2}, Marta Giovanetti^{1,3}*, Vanessa Brandão Nardy², Luciana Reboredo de Oliveira da Silva², Marcela Kelly Astete Gómez², Jaqueline Gomes Lima², Cristiane Wanderley Cardoso⁴, Tarcisio Oliveira Silva⁵, Marcia São Pedro Leal de Souza⁶, Pedro Henrique Presta Dia⁷, Vagner Fonseca^{1,8,9}, Tulio de Oliveira⁹, José Lourenc, o¹⁰, Luiz Carlos Junior Alcantara^{1,3}*, Felicidade Pereira¹⁰*, Arabela Leal²*



1 Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **2** Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia—LACEN-BA, Salvador, Bahia, Brazil, **3** Laboratório de Flavivírus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Secretaria Municipal de Saúde de Salvador, Salvador, Bahia, Brazil, **5** Secretaria Municipal de Saúde de Irecê, Irecê, Bahia, Brazil, **6** Diretoria de Vigilância Epidemiológica do Estado da Bahia (DIVEP), Salvador, Bahia, Brazil, **7** Centro e Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde do estado da Bahia (CIEVS), Salvador, Bahia, Brazil, **8** Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública/Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, (CGLAB/SVS-MS) Brasília, Distrito Federal, Brazil, **9** KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), School of Laboratory Medicine and Medical Sciences, College of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa, **10** University of Oxford, department of Zoology, Oxford, United Kingdom

OPEN ACCESS

Citation: Tosta S, Giovanetti M, Brandão Nardy V, Reboredo de Oliveira da Silva L, Kelly Astete Gómez M, Gomes Lima J, et al. (2021) Short Report: Early genomic detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Northeast Brazil. PLoS Negl Trop Dis 15(7): e0009591. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009591>

Editor: Colleen B. Jonsson, University of Tennessee Health Science Center College of Medicine Memphis, UNITED STATES

Received: March 8, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 19, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009591>

Copyright: © 2021 Tosta et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Newly generated SARS-CoV-2 sequences have been deposited in

* These authors contributed equally to this work.

* giovanetti.marta@gmail.com (MG); luiz.alcantara@ioc.fiocruz.br (LCJA); felicidade.pereira@saude.ba.gov.br (FP); arabelaleal@gmail.com (AL)

Abstract

Tracking the spread of SARS-CoV-2 variants of concern is crucial to inform public health efforts and control the ongoing pandemic. Here, we report genetic evidence for circulation of the P.1 variant in Northeast Brazil. We advocate for increased active surveillance to ensure adequate control of this variant throughout the country.

Author summary

In recent months' variants of SARS-CoV-2 that have more mutations on the Spike protein has brought concern all over the world. These have been called 'variants of concern' (VOC) as it has been suggested that their genome mutations might impact transmission, immune control, and virulence. The P.1 variant, also known as 20J/501Y.V3, was first identified in travelers from Brazil during routine airport screening in Tokyo, Japan, in early January 2021. This VOC has 17 amino acid changes, ten of which are in its spike protein, including three designated to be of particular concern: N501Y, E484K and K417T. Since its first detection, despite it has presented sustained transmission worldwide, much is still unknown about its circulation into Brazilian regions. Here, through an active monitoring conducted by public health authorities of the Bahia state (Northeast Brazil), we report genetic evidence for circulation of the P.1 variant into the state. Our findings reinforce that continued genomic surveillance strategies are needed to assist in the monitoring

GISAID under accession numbers EPI_ISL_1067728 to EPI_ISL_1067738 and are already available at: <https://www.gisaid.org/>.

Funding: This work was financed by Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN-BA) and Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). ST is supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001. MG is supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). JL is supported by a lectureship from the Department of Zoology, University of Oxford. This work was supported in part through National Institutes of Health USA grant U01 AI151698 for the United World Arbovirus Research Network (UWARN). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

and understanding of the circulating and co-circulating SARS-CoV-2 variants, which might help to attenuate their public health impact worldwide.

Introduction

Since the emergence of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in 2019, the combination between the unprecedented number of cases and more than 500K genomes generated has allowed the identification of hundreds of circulating genetic variants during the pandemic [1]. Currently, three variants (B.1.1.7 or VOC202012/01, B.1.351 or 20H/501Y.V2 and P.1) carrying several mutations in the receptor-binding domain (RBD) of the spike (S) protein, raise concerns about their potential to shift the dynamics and public health impact of the pandemic [2–5]. They appear potentially associated with (i) increased transmissibility, (ii) propensity for re-infection, (iii) escape from neutralizing antibodies, and (iv) increased affinity for the human ACE2 receptor [6–8].

First identified in January 2021 in travelers from the Amazonas state (North of Brazil) who arrived in Japan, the P.1 variant (alias of B.1.1.28.1) [9], harbors a constellation of 17 unique mutations, including three in the receptor binding domain of the spike protein (K417T, E484K, and N501Y). It thus immediately raised concerns to public health authorities over the risk of its unknown potential of faster spreading and/or worsening of coronavirus disease (COVID-19) clinical outcomes. In view of its rapid spread in Brazil and elsewhere [1,4,5] the public health authorities of the Bahia state (Northeast Brazil) conducted an active monitoring for a rapid detection of this variant in the state.

Here, we report genetic evidence of the circulation of the P.1 variant in Bahia, by generating 11 SARS-CoV-2 complete genomes from travelers returning from the Amazonas state (North of Brazil).

Material and methods

Ethics statement

This research was approved by the Ethics Review Committee of the Pan American Health Organization (PAHOERC.0344.01) and the Federal University of Minas Gerais (CEP/CAAE: 32912820.6.1001.5149). The availability of these samples for research purposes during outbreaks of national concern is allowed to the terms of the 510/2016 Resolution of the National Ethical Committee for Research—Brazilian Ministry of Health (CONEP—Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, Ministério da Saúde), that authorize, without the necessity of an informed consent, the use of clinical samples collected in the Brazilian Central Public Health Laboratories to accelerate knowledge building and contribute to surveillance and outbreak response.

Sample collection and RT-qPCR diagnosis

In mid-January 2021, routine genomic surveillance in the Central Laboratory of Health of the Bahia state (LACEN-BA), started an extensive screening of COVID-19 patients and their contacts reporting a travel history to/from the Amazonas state, resulting in eleven suspected SARS-CoV-2, P.1 infections.

Viral RNA was extracted from nasopharyngeal swabs using an automated protocol on the King Fisher platform using the MagMax Kit (ThermoFisher Scientific) and tested for SARS-CoV-2 by multiplex real-time PCR assays: i) Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene) targeting the

envelope (E), the RNA dependent RNA polymerase (RdRp) and the N genes and ii) the Charité': SARS-CoV2 (E/RP) assay (Biomanguinhos) targeting the E gene, supplied by the Brazilian Ministry of Health. Samples were selected based on the Ct value $\diamond$ 32. Associated epidemiological data, such as symptoms, travel history and municipality of residency, were collected from medical records accompanying the collected samples provided by LACEN-BA.

Library preparation

Samples with RT-PCR–positive were submitted to the Ion GeneStudio S5 Plus System (Life Technologies, USA) to viral genomic amplification and subsequent sequencing according to the manufacturer's instructions.

Generation of consensus sequences

Raw files were basecalled using Guppy v3.4.5 and barcode demultiplexing was performed using qcat v.1.1.0. Consensus sequences were generated by de novo assembling using Genome Detective (<https://www.genomedetective.com/>) [10].

Phylogenetic analysis

We explored the genetic relationship of the newly sequenced P.1 genomes to those of other isolates by phylogenetic inference. To do so, we combined the eleven new isolates (Accession numbers EPI_ISL_1067728–EPI_ISL_1067738) with all Brazilian SARS-CoV-2 ($n = 1663$) genomes, including recently released P.1 genomes [4,5] available on GISAID (<https://www.gisaid.org/>) up to February 21st, 2021 (a fully annotated tree can be found in the **S1 Fig**). Only genomes $> 29,000\text{bp}$ and $< 1\%$ of ambiguities were considered ($n = 1663$). Sequences were aligned using MAFFT v.7 [11] and submitted to IQ-TREE 2 for maximum likelihood (ML) phylogenetic analysis [12]. The ML phylogenetic tree was inferred under the GTR+F+I+G4 nucleotide substitution model as selected by the ModelFinder application and the branch support was assessed by the approximate likelihood-ratio test based on the bootstrap and the Shimodaira–Hasegawa-like procedure (SH-aLRT) with 1,000 replicates. Lineages assessment was conducted using Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages tool available at <https://github.com/hCoV-2019/pangolin> [1].

Results

In mid-January 2021, samples from (clinically) suspected cases and their contact reporting a travel history to/from the Amazonas state were screened at the Central Laboratory of Health of the Bahia state (LACEN-BA). A total of 11 RT-qPCR positive samples were screened. All samples tested, contained sufficient DNA ($\diamond 2\text{ng}/\mu\text{L}$) to proceed to library preparation. For those positive samples, PCR cycle threshold (Ct) values for common target (E gene) ranged from $\diamond 16$ to $\diamond 30$ (**Table 1**). We next subjected the qRT-PCR–positive samples to viral genomic amplification and sequencing using the Ion GeneStudio™ S5 Plus Ion Torrent (Life Technologies, USA), according to the manufacturer's instructions. A total of 13,234,814 mapped reads were obtained, resulting in a sequencing mean depth of 4824 and a coverage of 98% (**Table 1**). The new whole genome sequences generated were assigned, according to the Pangolin [1] lineage classification, as the recently identified P.1 Brazilian VOC. All patients had recently recorded travel from the city of Manaus in Amazonas back to the Bahia state. Four patients were from the same family and the others had no other known connection between them. The data from the eleven patients are described in (**Table 1**).

Table 1. Information from patients with travel history from Manaus, Amazonas to state of Bahia.

GISAID ID	ID	Collection Date	Sex	Age	Municipality	Symptoms	Protocol	Cycle threshold (ct)	Reads	Coverage	Depth of Coverage
EPI_ISL_1067737	BA49 ¹	2021-01-26	M	7	Salvador	Asymptomatic	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -16.8 E—18.1 N—20.8 RdRp—26.5	1659219	99.8	10179.3
EPI_ISL_1067730	BA50 ¹	2021-01-26	F	31	Salvador	Sore throat, cough, fever	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -28.7 E—25.7 N—25.6 RdRp—28.4	594545	99.8	3706.8
EPI_ISL_1067738	BA51 ¹	2021-01-26	M	66	Salvador	Sore throat, cough, fever	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -27.0 E—24.9 N—23.8 RdRp—25.6	412507	82.2	2869
EPI_ISL_1067731	BA52 ¹	2021-01-26	F	37	Salvador	Sore throat, cough, fever	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -27.5 E -24.5 N—25.5 RdRp -26.8	1047634	99.2	6779
EPI_ISL_1067735	BA 56 ¹	2021-01-16	M	37	Salvador	Sore throat, cough, fever	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -25.2 E -24.9 N—25.7 RdRp -26.6	862894	99.8	5438.3
EPI_ISL_1067729	BA 54	2021-01-23	F	56	Irecê	Sore throat, cough, fever, fatigue, dyspnea, coriza, dyspnea, diarrhea, respiratory distress, O ₂ saturation = 92%	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -15.4 E -16.9 N—16.8 RdRp -27.2	625085	99.8	3982.5
EPI_ISL_1067734	BA 55	2021-01-23	M	52	João Dourado	Fever, headache	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -27.0 E -22.3 N—23.7 RdRp -24.4	1848679	99.8	11278.1
EPI_ISL_1067733	BA 53	2021-01-23	M	19	João Dourado	Asymptomatic	Charite´: SARS-CoV2 (E/ RP) (Bio Manginhos)	E—22.9 RP—26.6	1131609	99.8	6979.9
EPI_ISL_1067736	BA57	2021-01-23	M	42	Salvador	Fever, headache	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -25.5 E -17.2 N—18.9 RdRp -19.2	1416051	99.8	8970.8
EPI_ISL_1067728	BA58	2021-01-08	F	53	Salvador	Fever, headache	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -27.8 E -29.0 N—29.7 RdRp -30.0	2343392	98	14635.7
EPI_ISL_1067732	BA59	2021-01-18	M	57	Salvador	Fever, headache	Allplex 2019-nCoV Assay (Seegene)	CI -26.7 E -30.0 N—30.0 RdRp -30.0	1293199	99.8	8105.2

¹Patients from the same family<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009591.t001>

Phylogenetic analysis strongly supported placement of the isolates from Bahia within the Brazilian P.1 clade (**Fig 1A**) (Bootstrap = 1.0, SH-aLTR = 1.0).

Our results further highlighted that most of our new isolates formed two well supported monophyletic clusters (**Fig 1C**). One of those clusters (**Cluster i**), included samples from the

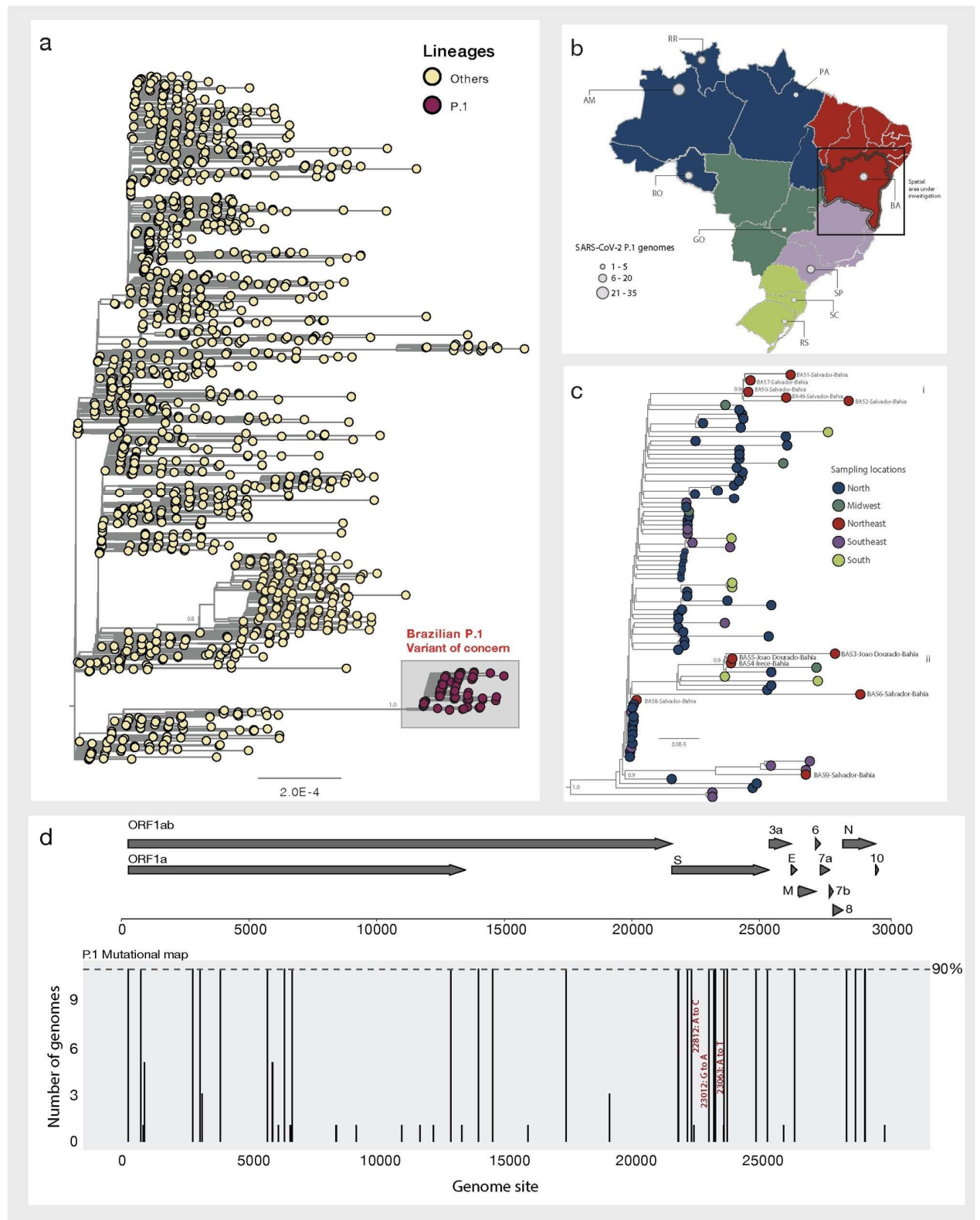


Fig 1. Genomic detection of the SARS-CoV-2 P.1 variant of concern in Bahia state, Northeast Brazil. a) Maximum likelihood (ML) phylogenetic tree including the 11 new isolates obtained in this study plus $n = 1663$ SARS-CoV-2 Brazilian strains collected up to February 21st, 2021. b) Map of Brazil

(generated in R using the “*get_brmap*” package available at: https://rdrr.io/cran/brazilmaps/man/get_brmap.html) showing the number of P.1 SARS-CoV-2 sequences available by region and state (updated up to when this surveillance was done—February 21st, 2021). North region (blue): AM = Amazonas state, RR = Roraima state and RO = Rorônia state; Midwest region (dark green): GO = Goiás state; Southeast region (lilac): SP = São Paulo and South region: SC (light green): Santa Catarina state and RS = Rio Grande do Sul state and Northeast region (red): BA = Bahia state. c) Representation of the zoom of the Brazilian P.1 clade. Branch support (Bootstrap = 1.0, SH-aLTR = 1.0) is shown at key nodes. d) Variant maps of the P.1 lineage-defining-mutations were mapped against the SARS-CoV-2 genome structure. Most common mutations defined as mutations present in more than 90% of the genomes in that group. Mutations of international concern: i) K417T (22812A>C); ii) E484K (23012G>A) and iii) N501Y (23063A>T), among the RDB domain are highlighted in red.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009591.g001>

capital city of Salvador, isolated from individuals from the same family (BA49, 50, 51 and 52) plus the sample BA57 (Bootstrap = 1.0, SH-aLTR = 1.0). And a second cluster (**Cluster ii**) which included samples BA53, 54 and 55 that were isolated from patients from the municipalities of João Dourado and Irecê (Bootstrap = 1.0, SH-aLTR = 1.0). Moreover, samples BA56 and BA58 and BA59 appeared to be interspersed among P.1 strains from the North and Southeast Brazil. By combining all the P.1 strains already available from distinct Brazilian regions (**Fig 1B and 1C**) our analysis further revealed that this variant was already detected in the majority of Brazilian regions (starting from the North to Midwest, Northeast, Southeast and South Brazil) highlighting the high connectivity of the country and reinforcing the need of active monitoring to follow the local real-time spread of this new variant of international concern. Finally, among the eleven new genomes, we also identified lineage-specific mutations, including the ones of international concern among the RDB domain: K417T (22812A>C), E484K (23012G>A) and the N501Y (23063A>T) (**Fig 1D**).

Discussion

This report describes the early detection of the SARS-CoV-2 P.1 variant in the Northeast of Brazil (Bahia state) and provides evidence regarding the P.1 circulation across all Brazilian macro-regions that would have occurred within the past two months. The P.1 variant is now known to have emerged in the Amazonas state, but was first detected in travelers arriving in Japan from Brazil. The latter is a testimony for the currently scarce genomic surveillance in Brazil, which has failed to detect the variant before it became a public health emergency in the Amazonas state. Moreover, the eleven individuals here described to carry the P.1 variant in the Bahia state were only detected after a unique active screening initiative that focused on travelers and their recent contacts. This case study should serve as an example of the effectiveness of active surveillance to monitor the importation of genetic variants of importance for public health. Since such initiatives are not only critical to monitor the ongoing spread of known variants but are also necessary to detect the possible emergence of new ones in the near future, continual and revamped investment is needed and will be necessary for adequate public health policy in Brazil.

Supporting information

S1 Table. GISAID acknowledgment table.
(PDF)

S1 Fig. Fully annotated Maximum likelihood (ML) phylogenetic tree including the 11 new isolates obtained in this study plus n = 1663 SARS-CoV-2 Brazilian strains collected up to February 21st, 2021.
(TIF)

Acknowledgments

We thank the “*Centro e Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde*” (CIEVS) in the municipality of Salvador, Bahia and Pan American Health Organization PAHO/WHO. We also would like to thank all the authors who have kindly deposited and shared genome data on GISAID. A table with genome sequence acknowledgments can be found in [S1 Table](#).

Author Contributions

Conceptualization: Marta Giovanetti, Felicidade Pereira, Arabela Leal.

Data curation: Stephane Tosta, Marta Giovanetti, Vagner Fonseca.

Formal analysis: Stephane Tosta, Marta Giovanetti, Vanessa Brandão Nardy, Luciana Reborado de Oliveira da Silva, Marcela Kelly Astete Gómez, Jaqueline Gomes Lima, Cristiane Wanderley Cardoso, Vagner Fonseca.

Funding acquisition: Tarcisio Oliveira Silva.

Investigation: Stephane Tosta, Marta Giovanetti, Vanessa Brandão Nardy, Luciana Reborado de Oliveira da Silva, Marcela Kelly Astete Gómez, Jaqueline Gomes Lima, Cristiane Wanderley Cardoso, Tarcisio Oliveira Silva, Pedro Henrique Presta Dia, Vagner Fonseca, Felicidade Pereira, Arabela Leal.

Methodology: Stephane Tosta, Marta Giovanetti, Vanessa Brandão Nardy, Luciana Reborado de Oliveira da Silva, Marcela Kelly Astete Gómez, Jaqueline Gomes Lima, Cristiane Wanderley Cardoso, Marcia São Pedro Leal de Souza, Pedro Henrique Presta Dia, Vagner Fonseca, Felicidade Pereira, Arabela Leal.

Project administration: Felicidade Pereira, Arabela Leal.

Resources: Cristiane Wanderley Cardoso, Tarcisio Oliveira Silva, Pedro Henrique Presta Dia, Felicidade Pereira.

Software: Marta Giovanetti.

Supervision: Marta Giovanetti, Tulio de Oliveira, José Lourenc,o, Felicidade Pereira.

Validation: Marta Giovanetti, Marcia São Pedro Leal de Souza, Tulio de Oliveira, José Lourenc,o, Felicidade Pereira.

Visualization: Marta Giovanetti, Marcia São Pedro Leal de Souza, Vagner Fonseca, José Lourenc,o, Luiz Carlos Junior Alcantara, Felicidade Pereira, Arabela Leal.

Writing – original draft: Stephane Tosta, Marta Giovanetti.

Writing – review & editing: Marta Giovanetti, Vagner Fonseca, Tulio de Oliveira, José Lourenc,o, Luiz Carlos Junior Alcantara, Felicidade Pereira, Arabela Leal.

References

1. O’Toole A´, Scher E, Underwood A, Jackson B, Hill V, McCrone JT, et al. Pangolin: lineage assignment in an emerging pandemic as an epidemiological tool. (github.com/cov-lineages/pangolin)
2. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barret J, Carabelli A et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>. (accessed Dec 21, 2020).
3. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021, 592, 438–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9> PMID: 33690265

4. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D, Mishra S et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021, 14, 24–26. <https://doi.org/10.1126/science.abh2644> PMID: 33853970
5. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado AL, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med*. 2021, 25, 05–10. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7> PMID: 34035535
6. "Emerging SARS-CoV-2 Variants." Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html.
7. Nonaka CKV, Franco MM, Graff T, de Lorenzo Barcia CA, de A´vila Mendonça RN, de Sousa KAF, et al. Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2021, 27, 1522–1524. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210191> PMID: 33605869
8. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020, 28, 9–61312. <https://doi.org/10.7554/eLife.61312> PMID: 33112236
9. National Institute of Infectious Diseases, Japan. (2021, January 12.) Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil [Press release]. Retrieved from <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10108-covid19-33-en.html#external>
10. Visker M, Moosa Y, Nooij S, Fonseca V, Ghysens Y, Dumon K, et al. Genome Detective: an automated system for virus identification from high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*. 2019, 35, 871–873. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty695> PMID: 30124794
11. Nakamura T, Yamada KD, Tomii K, Katoh K. Parallelization of MAFFT for large-scale multiple sequence alignments. *Bioinformatics*. 2018, 15, 34, 2490–2492. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty121> PMID: 29506019
12. Minh BQ, Schmidt HA, Chernomor O, Schrempf D, Woodhams MD, von Haeseler A, Lanfear R. IQ-TREE 2: New Models and Efficient Methods for Phylogenetic Inference in the Genomic Era. *Mol. Biol. Evol*. 2020, 37, 1530–1534. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015> Medline

6.3. Artigo Científico III: Genomic surveillance activities unveil the introduction of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Brazil: Case Report

Publicado em: *Journal of Medical Virology*; Fator de impacto (atual): 12.7

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27086>

Vagner Fonseca ORCID iD: 0000-0001-5521-6448

Marta Giovanetti ORCID iD: 0000-0002-5849-7326

Genomic surveillance activities unveil the introduction of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Brazil: Case Report

Felicidade Pereira^{*1}, Stephane Tosta^{*1, 2}, Maricélia Maia Lima⁶, Luciana Reboredo de Oliveira da Silva¹, Vanessa Brandão Nardy¹, Marcela Kelly Astete Gómez¹, Jaqueline Gomes Lima¹, Vagner Fonseca^{2,4,5}, Tulio de Oliveira⁵, Jose Lourenço⁷, Luiz Carlos Junior Alcantara^{2,3,†}, Marta Giovanetti^{2, 3,†}, Arabela Leal¹

¹ Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia – LACEN-BA, Salvador, Bahia, Brazil;

² Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;

³ Laboratório de Flavivírus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil;

⁴ Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública/Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, (CGLAB/SVS-MS) Brasília, Distrito Federal, Brazil;

⁵ KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), School of Laboratory Medicine and Medical Sciences, College of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa Department of Zoology;

⁶ Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana, Bahia, Brazil;

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/jmv.27086.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

⁷ University of Oxford, Oxford OX1 3PS, UK

†Correspondence to:

Luiz Alcantara – luiz.alcantara@ioc.fiocruz.br

Marta Giovanetti – giovanetti.marta@gmail.com

Running Head: Detection of variant B. 1.525 in Brazil

ABSTRACT

The appearance of new variants of SARS-CoV-2 has recently challenged public health authorities with respect to tracking transmission and mitigating the impact in the evolving pandemic across countries. B.1.525 is considered a variant under investigation (VUI) since it carries specific genetic signatures present in P.1, B.1.1.7 and B.1.351. Here we report genomic evidence of the first likely imported case of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant, isolated in a traveler returning from Nigeria.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, B.1.525 variant, Genomic surveillance, Brazil

INTRODUCTION

Described for the first time in mid-December 2020, the SARS-CoV-2 variant B.1.525 is currently classified as a VUI (variant under investigation) due to the presence of a notable group of missense mutations believed to be of particular importance due to their potential for increased transmissibility, virulence, and reduced effectiveness of vaccines (1). As of April 15, 2021, B.1.525 had already been reported in 48 countries across Europe, North America, Africa, Oceania, and Asia and the most affected countries are the United States

This article is protected by copyright. All rights reserved.

of America, United Kingdom, Germany and Nigeria, with 19.36%, 19.74%, 10.49% and 6.70% of detected cases, respectively (2). In the latter country, at the beginning of February 2020, the B.1.525 variant was identified in 45% of all sequenced samples (2). Also known as 20A/S:484K (<https://covariants.org/variants/20A.S.484K>) and VUI 202102/03 (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>), the B.1.525 variant harbors some genetic signatures related to diverse putative effects on viral fitness, which are shared by other variants of concern (VOC), highlighting the potential impact of dissemination in countries where it has not yet been detected: i) Q677H - described as modulating transmissibility; ii) (Δ 144) – associated with immune escape; iii) Δ 106-108 – detected already in B.1.1.7, P.1 and B.1.351; iv) E484K - present in 501.V2, P1 and P2 variants; v) N439K - found in Y453F, B.1.141 B.1.258 variants; vi) two deletions Δ H69/ Δ V70 detected in B.1.1.7 (3).

In an effort to quickly detect and characterize all circulating SARS-CoV-2 variants in the state of Bahia, located in northeastern Brazil, public health authorities have enhanced epidemiological and genomic investigation by screening individuals who report travelling from countries where variants of interest and/or concern are circulating. Here, we report genomic evidence of the first likely imported case of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant, isolated in a traveler returning from Nigeria.

A 74-year-old female nun, resident in Feira de Santana, Bahia state (Northeast Brazil), reported symptoms compatible with viral infection on February 10th, 2021. She reported travel history from Africa (Nigeria and Ethiopia countries). The patient reported fever,

cough, asthenia, prostration, chills, loss of appetite and headache for approximately 10 days. The patient procured care at the São Matheus hospital in Feira de Santana and she was submitted to paracetamol 750mg for 7 days. However, since disease was classified as mild, she was treated at home, not requiring hospitalization.

MATERIALS AND METHODS

Viral RNA was extracted from the nasopharyngeal swab sample and submitted to multiplex real-time PCR using the Allplex™ 2019-nCoV Assay (Seegene). The RT-PCR-positive sample was then submitted to viral genomic amplification and posterior sequencing using the Ion GeneStudio™ S5 Plus System (Life Technologies, USA) in conformity with the manufacturer's instructions. A consensus sequence was generated by *de novo* assembling using the Genome Detective tool (<https://www.genomedetective.com/>) (4). Lineage assignment was performed using the Pangolin lineage classification software tool (5).

The newly identified B.1.525 isolate was compared to a diverse pool of genome sequences (n=3852) sampled worldwide collected up to March 21, 2021. All sequences were aligned using the MAFFT tool (6), and IQ-TREE (7) was used for phylogenetic analysis using the maximum likelihood (ML) approach (8). The mutation pattern of the VUI was analyzed using the NextClade online tool (9).

RESULTS

The cycle threshold (Ct) values of the four targets of the SARS-CoV-2 assay were: RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) –30.97; envelope protein (E) - 29.65; nucleocapsid protein (N) –29.05 and internal control (IC) - 28.70. Viral genomic RNA amplification

This article is protected by copyright. All rights reserved.

and sequencing produced a total of 1,417,554 mapped reads, with corresponding coverage of 99.6% and a mean sequencing depth of 8901.4X. The newly generated whole genome sequence was assigned as the B.1.525 variant in conformity with Pangolin lineage classification.

To accurately establish evolutionary relationships among the newly generated sequence and other isolates of SARS-CoV-2, we then subjected a combined dataset to phylogenetic inference. Analysis of the phylogenetic tree indicated that the VUI (BA125) clustered within a clade containing other sequences previously assigned as the B.1.525 variant (**Fig. 1. A, B**) with bootstrap value of 100. Using NextClade, the mutation pattern of BA125 (**Fig. 1. C**) was determined, and no newly acquired mutations were identified.

DISCUSSION

Here we report the early detection of the B.1.525 variant in northeastern Brazil (state of Bahia), highlighting the continuing need for genomic and epidemiological surveillance to detect variants previously not yet identified in this state. This emergent lineage, carries S: Q677H, the F888L in addition to several mutations seen in B.1.1.7 (501Y.V1) and other VOCs (P.1 and B.1.351), such as S: del 69-70 and S: del 144, and also, S: E484K related to increased risk of disease severity, risk of vaccine escape (10, 11) and higher transmissibility. This emerging VUI appears to differ from all other variants by having both the E484K-mutation and a new F888L mutation (a substitution of phenylalanine (F) with leucine (L) in the S2 domain of the spike protein), that may have functional importance. Considering also the recent concern of the rapid rise (12) of this novel variant worldwide and considering the constellation of mutation into the S protein, our

findings reinforce the need for active monitoring of travelers, to follow the real-time spread of new SARS-CoV-2 variants with possible implications for public health policies and immunization strategies.

Acknowledgments

This work was financed by Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN-BA) and Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB) and supported by Pan American Health Organization PAHO/WHO. We also thank Epidemiological Surveillance Division of the Municipal Health Department of Feira de Santana, Bahia. ST is supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. MG is supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). We also would like to thank all the authors who have kindly deposited and shared genome data on GISAID. A table with genome sequence acknowledgments can be found in **Supplementary Table 1**.

Ethical Statement

This research was approved by the Ethics Review Committee of the Federal University of Minas Gerais (CEP/CAAE: 32912820.6.1001.5149 approval number).

Conflict of Interest statement

The authors declare no competing interests.

Data Availability Statement

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Newly generated SARS-CoV-2 sequence have been deposited in GISAID under accession number EPI_ISL_1583653.

Author contribution statement

Conception and design: FP, ST, and MG; Data collection: MML, LROS, VBN, MKAG, JGL; Investigations: FP, ST, MG, VF and LCJA; Data Analysis: FP, ST, MG, VF and LCJA; Writing –Original: FP, ST, MG; Draft Preparation: FP, ST, VF, LCJA and MG; Revision: TO, JL, AL, LCJA and MG.

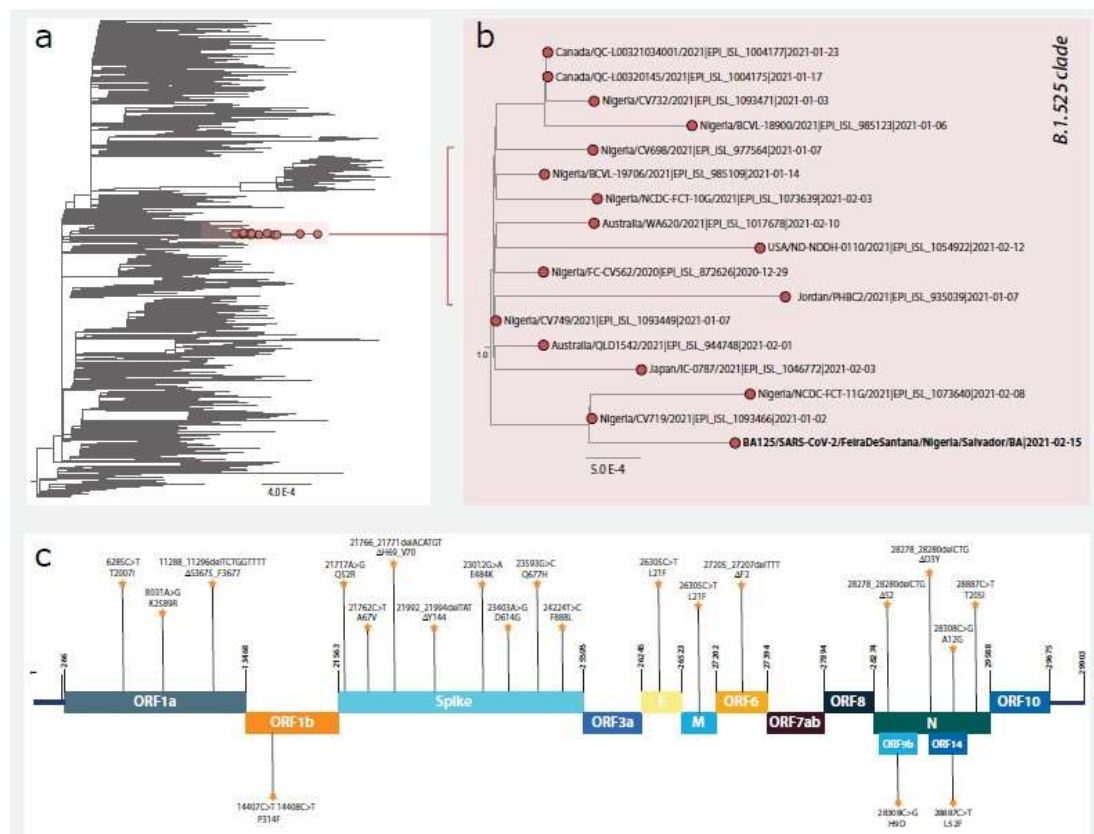
References

1. “Emerging SARS-CoV-2 Variants.” Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html.
2. Elbe, S., and Buckland-Merrett, G. (2017) Data, disease and diplomacy: GISAID’s innovative contribution to global health. *Global Challenges*, 1:33-46. DOI:10.1002/gch2.1018 PMCID: 31565258
3. “SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England”. Technical briefing 7, Public Health England (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/972247/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_7_England.pdf)
4. Vilsker, M., Moosa, Y., Nooij, S., Fonseca, V., Ghysens, Y., Dumon, K.,... & de Oliveira, T. (2019). Genome Detective: an automated system for virus identification from high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*, 35(5), 871-873.
5. O'Toole Á, Scher E, Anthony Underwood, Ben Jackson, Verity Hill, JT McCrone, Chris Ruis, Khali Abu-Dahab, Ben Taylor, Corin Yeats, Louis du Plessis, David Aanensen, Eddie Holmes, Oliver Pybus, Andrew Rambaut. Pangolin: lineage assignment in an emerging pandemic as an epidemiological tool. (github.com/cov-lineages/pangolin)

6. Nakamura, T., Yamada, K. D., Tomii, K. & Katoh, K. Parallelization of MAFFT for large-scale multiple sequence alignments. *Bioinformatics*. 2018; 34:2490–2492.
7. Nguyen, L.-T., Schmidt, H. A., von Haeseler, A. & Minh, B. Q. IQ-TREE: A Fast and Effective Stochastic Algorithm for Estimating Maximum-Likelihood Phylogenies. *Mol Biol Evol*. 2015; 32:268–274.
8. Sagulenko P, Puller V, Neher RA. TreeTime: Maximum-likelihood phylodynamic analysis. *Virus Evol*. 2018; 4: 1-42.
9. Nextstrain tool Nextclade beta version 0.4.9 (<https://clades.nextstrain.org/>)
10. Wang, W. B., Liang, Y., Jin, Y. Q., Zhang, J., Su, J. G., & Li, Q. M. (2021). E484K mutation in SARS-CoV-2 RBD enhances binding affinity with hACE2 but reduces interactions with neutralizing antibodies and nanobodies: Binding free energy calculation studies. Cold Spring Harbor Laboratory.
11. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 11 April 2021, 10 am CET.WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340826/nCoV-weekly-sitrep13Apr21-eng.pdf?sequence=1>
12. Lineage B.1.525 (https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.525.html)

Figure

Figure 1. Genomic detection of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Bahia state, Northeast Brazil. A) Maximum likelihood (ML) phylogenetic tree including the newly B.1.525 isolate obtained in this study plus n=3852 representative SARS-CoV-2 strains collected up to March 21st, 2021. C) Representation of the zoom of the B.1.525 clade. Branch support (Bootstrap and SH-aLTR >0.9) is shown at key nodes. D) Variant maps of the B.1.525 lineage-defining-mutations mapped against the SARS-CoV-2 genome structure. Most common mutations are highlighted.



7. DISCUSSÃO

O nosso grupo de pesquisa forneceu suporte as atividades de vigilância genômica no estado da Bahia ao Laboratório Central de Saúde Pública Prof^o Gonçalo Moniz – LACEN/BA, com sede em Salvador, Bahia, durante os primeiros anos da pandemia do SARS-CoV-2. Dessa parceria, surgiram os trabalhos sobre as introduções das variantes Eta e Gamma no Nordeste brasileiro, através do estado da Bahia.

Do início da pandemia da COVID-19 até maio de 2022, foram detectados pelo LACEN-BA mais de 50 diferentes linhagens do SARS-CoV-2, incluindo as variantes de preocupação (Alfa, Beta, Gamma, Delta e Omicron) e a variante de interesse (Eta) entre as quase 2,200 amostras sequenciadas no período (SESAB - SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA, 2022).

Na tentativa de investigar variantes de interesse que podem causar transmissão comunitária, a vigilância epidemiológica solicitou ao Laboratório Central a investigação de uma paciente, freira, que possuía histórico de viagem da Nigéria e Etiópia. Através do trabalho da equipe de vigilância genômica do LACEN-BA foi permitido a identificação de um isolado da variante Eta no Brasil (PEREIRA *et al.*, 2021). Entretanto, após o acompanhamento das equipes de vigilância epidemiológica municipal com os contatos da paciente, nenhum dos contatos investigados apresentaram resultado positivo após a realização do diagnóstico molecular. Hipotetizamos que as medidas de isolamento e distanciamento social podem ter sido eficazes na dispersão desse vírus no estado da Bahia. Na América do Sul, há também um segundo registro da variante Eta na Argentina, de um paciente homem, com 36 e com histórico de viagem para o Senegal em Maio de 2021 (GISAID, 2024).

Primeiramente detectada no Reino Unido e na Nigéria em dezembro de 2020, a linhagem B.1.525 (Pangolin) pertence ao clado G/484K.V3 (GISAID) e ao clado 21D (NextStrain) (WHO, 2022). Com um sistema de sequenciamento robusto, o Reino Unido identificou 3 isolados entre as 132 mil sequências realizadas em 2020 e 480 isolados entre as 1,5 milhões de sequências obtidas em 2021 (GISAID, 2024). Já na Nigéria, com uma capacidade menor de sequenciamento genético, os isolados da linhagem Eta

representaram 3% (15/459) das amostras de 2020 e 6,5% (401/6172) das amostras de 2021 (GISAID, 2024). Apesar da aparente baixa porcentagem entre o total de sequências analisadas, com dados de 2024, é importante ressaltar que, em maio de 2021, países como Níger, Mali, Líbia (COV-LINEAGES, 2021) e Nigéria (WRUCK; ADJAYE, 2021) apresentavam frequências de detecção superiores a 0,8 para a linhagem B.1.525.

Além disso, os isolados da linhagem B.1.525 apresentavam mutações na proteína da espícula que também foram observadas em variantes de preocupação, como E484K presente na Beta e Gamma e as mutações H69-, V70- e Y144- compartilhados com a variante Alfa (COVARIANTS: VARIANT 21D (ETA), 2024). Além dessas mutações, há uma deleção na ORF1a nas posições 3675-3677 presente nas variantes Iota e Lambda. Existem também outras mutações na proteína da espícula como a Q52R, A67V e F888L, Q677 (COVARIANTS: VARIANT 21D (ETA), 2024), esta devido à sua proximidade com o sítio de clivagem de furina que poderia potencialmente aumentar a transmissibilidade (KLIMSTRA *et al.*, 2020).

Além da evidência de compartilhamento de mutações com outras VOCs e VOIs, algumas dessas mutações descritas foram relacionadas com evidências *in vitro* e epidemiológicas que indicavam necessidade de monitoramento. Por exemplo, a mutação D614G (ZHOU *et al.*, 2021), é encontrada em todas as variantes e presente no RBD (*receptor-binding domain*, domínio de ligação ao receptor) foi associada a uma maior carga viral (ZHOU *et al.*, 2021). Já a mutação E484K, diminui a eficiência de neutralização para anticorpos neutralizantes IgG contra a proteína da espícula do SARS-CoV-2, podendo resultar em perda de neutralização dos isolados que a contém. E484K (ANDREANO *et al.*, 2021; JANGRA *et al.*, 2021). Amostras da linhagem B.1.525 em 2020 no Reino Unido possuíam prevalência de 97% da mutação E484K nas amostras analisadas (YANG *et al.*, 2022). Por fim a mutação $\Delta 69-70$ na proteína da espícula aumentou a infectividade (MENG *et al.*, 2021) e foi associada a não detecção do gene do S no diagnóstico molecular por Rt-PCR, gerando resultados falsos negativos (BREJOVÁ *et al.*, 2021).

Assim, com o aumento da detecção em diversos países, a presença de mutações compartilhadas com outras VOCs e VOIs, e a presença de mutações relacionadas com o aumento na transmissibilidade, virulência e diminuição da resposta imune, a linhagem

B.1.525 foi classificada como variante de interesse (VOI), denominada Eta (η), em 17 de março de 2021 (WHO, 2022).

Desde a emergência da variante Eta em dezembro de 2020, 10.042 sequências dessa variante foram depositadas no GISAID, revelando sua dispersão em cinco continentes, com 41,88% (4.206) das sequências pertencentes à Europa, 34,64% (3.479) à América do Norte, 3,92% (394) à Ásia, 19,36% (1.944) à África, 0,17% (17) à Oceania e somente 0,02% (2) coletadas na América do Sul, sendo uma amostra obtida no Brasil e outra na Argentina (GISAID, 2024).

Além disso, os genomas depositados também revelaram que 94 países obtiveram evidência genômica da circulação da Eta. Entre eles, em ordem decrescente de porcentagem dos genomas depositados, estão: Canadá com 19,97% (2.005) das sequências, Estados Unidos com 14,55% (1.461), França com 7,82% (785), Alemanha com 7,68% (771), Dinamarca com 6,11% (614), Reino Unido com 5,47% (549), Itália com 5,43% (545), Nigéria com 4,23% (425), Índia com 2,59% (260), Gana com 2,45% (246), Senegal com 2,24% (225), Benin com 2,23% (224) e Espanha com 2,12% (213) do total. Todos os outros 81 países apresentaram menos de 2% dos genomas de Eta disponíveis no GISAID (GISAID, 2024). O Brasil conta somente com o isolado da Bahia.

Embora esforços de vigilância genômica em países como Bangladesh (GOSWAMI *et al.*, 2023) e Índia (YADAV *et al.*, 2022) tenham reportado a presença de Eta e revelado a presença de mutações específicas e a importação de casos de países como Emirados Árabes Unidos, África do Sul, Qatar, Nigéria, Gana e Sudão, respectivamente, a Nigéria foi o país afetado por essa variante.

Excluindo as subvariantes da VOC Delta, a variante Eta foi a mais amostrada entre os genomas sequenciados considerando o período de fevereiro de 2020 a outubro de 2021 (OLAWOYE *et al.*, 2023). Reconstruções filogeográficas bayesianas estimaram que a variante Eta emergiu na Nigéria no final de julho de 2020, durante as semanas finais da primeira onda naquele país, sugerindo sua circulação críptica meses antes da primeira detecção em 12 de dezembro de 2020 (OLAWOYE *et al.*, 2023). A reconstrução dos padrões de transições geográficas de e para a Nigéria, permitiu revelar que maioria das exportações da variante Eta durante a segunda onda nigeriana (dezembro de 2020 a março

de 2021) destinou-se à Europa, seguida pelo resto da África e pela América do Norte (OLAWOYE *et al.*, 2023). A linhagem Eta superou a Alpha entre novembro de 2020 até abril de 2021 na Nigéria e até persistiu na região após a introdução do Delta VOC em abril de 2021, sendo finalmente substituída como variante dominante em junho de 2021 (OZER *et al.*, 2022).

Variantes de interesse e sob monitoramento podem ser desescaladas, ou seja, retiradas da lista de variantes de preocupação ou interesse, de acordo com pelo menos um dos seguintes critérios: (I) ausência de circulação da variante, (II) a variante circula há um longo período e não há evidência de impacto na situação epidemiológica global, (III) não há evidências de aumento na transmissibilidade, gravidade da infecção ou imunidade (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2024).

Apesar de mutações presentes na variante Eta indicarem serem suficientemente diferentes em comparação com as variantes em circulação e indicarem um impacto na imunidade (BOCCUTO *et al.*, 2021; JANGRA *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2021b; ZHAO *et al.*, 2021), o acompanhamento da dispersão e epidemiologia da variante demonstrou que não houve evidência de impacto na transmissibilidade e na gravidade da COVID-19 (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2024). Além disso, registros de depósitos de sequências no banco de dados do GISAID demonstram que a circulação da variante no mundo foi registrada em amostras coletadas até novembro de 2021 (GISAID, 2024), indicando ausência de detecção da circulação da variante no mundo após esse período.

Assim, em 20 de setembro de 2021, a variante de interesse Eta foi reclassificada como variante sob monitoramento (VUM) e, posteriormente, com a alteração de nomenclatura, simplesmente para “antiga VOI”, sendo descontinuada a necessidade de vigilância genômica para essa variante (WHO, 2022).

Os esforços de monitoramento genômico também permitiram a identificação da introdução da linhagem P.1, VOC Gamma, na Bahia.

Com a emergência de uma nova variante de preocupação, os laboratórios de vigilância genômica do Brasil focaram esforços na detecção de Gamma. Entretanto,

comparada a países com vigilância genômica mais robusta, a amostragem randômica diante dos milhares de casos diários, associada ao baixo número de casos sequenciados, era pouco eficiente. Assim, num primeiro momento, a vigilância buscou casos de pacientes com contato ou com histórico de viagem para Amazonas, onde a variante emergiu.

A investigação de pacientes com histórico de viagem para Manaus permitiu a descoberta através de análises filogenéticas de novas sequências de genoma completo de 11 pacientes com COVID-19. Além disso, as análises filogenéticas revelaram que os isolados formaram dois clusters monofiléticos distintos e bem suportados: um contendo amostras da cidade capital do estado, Salvador, isoladas de membros da mesma família, e outro contendo amostras isoladas de pacientes em dois municípios da região centro-norte do estado.

Logo após, com a mesma estratégia de vigilância, Siqueira e colaboradores reportaram 5 casos de um mesmo agrupamento familiar de casos positivos para COVID-19 na cidade de Salvador, Bahia, com histórico de viagem para o Estado do Amazonas. Foi possível recuperar 3 casos de COVID – 19, atribuídos como a linhagem P.1. Os casos foram reportados no fim dezembro de 2020, com 3 evoluindo para COVID-19 grave e uma morte (SIQUEIRA *et al.*, 2021). Ambos os casos demonstram como houve a circulação críptica da VOC Gamma no estado da Bahia e no Nordeste.

Apesar de sua emergência ter sido detectada no Brasil, o Instituto Nacional de Doenças Infecciosas (NIID) do Japão identificou precocemente uma nova variante do SARS-CoV-2 em quatro indivíduos que chegaram a Tóquio com histórico de viagem para o estado do Amazonas em 2 de janeiro de 2021 (FUJINO *et al.*, 2021). Os novos isolados pertenciam à linhagem B.1.1.248 e receberam a *alias* de P.1 (COV-LINEAGES -P1, 2024; O'TOOLE *et al.*, 2021)

As linhagens iniciais de P.1 albergavam 21 mutações que definiam a linhagem, em comparação com seu ancestral imediato (B. 1.1.28) (NAVECA *et al.*, 2021b). Dentre elas, 10 mutações eram localizadas na proteína Spike (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y e T1027I), indicando a necessidade de acompanhamento dos novos isolados (HARVEY *et al.*, 2021; JANGRA *et al.*, 2021; TAO *et al.*, 2021). Além disso, modelagem através da integração de dados genômicos e de

mortalidade, foi estimado que P.1 pode ser 1,7 a 2,4 vezes mais transmissível que as linhagens anteriores não classificadas como P.1 (FARIA *et al.*, 2021b). Por fim, os dados sorológicos indicavam neutralização reduzida para Gamma em indivíduos infectados convalescentes por outras linhagens e eficácia reduzida para Gamma em pacientes vacinados com a vacina inativada (Coronavac) (SOUZA *et al.*, 2021).

Assim, a linhagem P.1 (Pangolin), GR/501Y.V3 (Clado GISAID) e 20J (V3) (Nextrain) foi classificada como VOC em 11 de janeiro de 2021 e renomeada como Gamma em 31 de maio de 2021 (WHO, 2022).

Análises filogenéticas bayesianas estimaram a data de emergência da linhagem P.1 em torno de 15 de novembro de 2020, aproximadamente 3 a 4 semanas antes do surgimento dos primeiros casos confirmados de SARS-CoV-2 em Manaus. Além disso, o agrupamento das sequências de Gamma (P.1) com sequências B.1.1.28 de Manaus reforçam a emergência dessa linhagem no estado do Amazonas (FARIA *et al.*, 2021a, 2021b). A persistência de linhagens endêmicas (B.1.195 e B.1.1.28) durante a primeira onda de COVID-19, impulsionou o surgimento de P.1, responsável pela segunda onda de COVID-19 no estado do Amazonas (NAVECA *et al.*, 2021b).

A investigação de pacientes infectados pela VOC Gamma em fevereiro de 2021 em dois diferentes hospitais em Salvador, Bahia, apontou um aumento de pacientes mais jovens entre 18 e 59 anos e sem comorbidades que necessitaram de cuidados intensivos (NONAKA *et al.*, 2021, 2024). Esses pacientes apresentaram marcadores de coagulação, hepáticos e inflamatórios elevados, que sugeriram uma resposta sistêmica mais grave (NONAKA *et al.*, 2024). Quando comparado com pacientes infectados por não-VOCs, pacientes infectados por Gamma apresentaram risco aumentado para dor de garganta, fadiga, dor abdominal e baixa saturação de oxigênio (HOJO-SOUZA *et al.*, 2023).

A transmissão interestadual precoce da linhagem P.1 (LAMARCA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021, p. 2; WINK *et al.*, 2022), associada a alta transmissibilidade, fez com que a variante Gamma se estabelecesse e se diversificasse nos estados brasileiros (ALVES *et al.*, 2022; DEMOLINER *et al.*, 2021; FERRAREZE *et al.*, 2024; FREITAS *et al.*, 2023; PINHEIRO *et al.*, 2022; VOLOCH *et al.*, 2021), tornando a Gamma do SARS-CoV-2 a mais prevalente em todas as regiões brasileiras entre fevereiro e julho de

2021 (GENOMAHCOV – FIOCRUZ, 2024) . Como esperado, o estado do Amazonas foi fonte da dispersão de Gamma para estados das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste brasileiros. Mas, com a dispersão dos casos, a região Norte (com aproximadamente 47% de todas as infecções Gama para outras regiões) e a Sudeste tiveram um papel importante na transmissão para outros estados do Brasil (GIOVANETTI *et al.*, 2022b). Nesse cenário de alta prevalência de Gamma no Brasil e relaxamento das restrições a viagens internacionais, foram registrados 316 eventos de exportação para o mundo dessa variante (GIOVANETTI *et al.*, 2022b).

No Brasil, a variante Gama se mostrou mais transmissível e mais letal quando comparados com as linhagens anteriores, sendo responsável por um aumento significativo na incidência de casos e mortes durante a segunda onda da doença no país (SILVA *et al.*, 2024).

Apesar da alta imunidade depois de uma segunda onda dominada pela VOC Gamma (P.1), sublinhagens como P.1.3 até P.1.6 exibiram um aumento na prevalência devido a mutações adquiridas na proteína da S (deleções na porção N-terminal) (NAVECA *et al.*, 2022). Essas mutações foram associadas à resistência a anticorpos neutralizantes anti- proteína S e ao aumento da afinidade de ligação ao sítio de pela furina. Embora as linhagens P.1.4 e P.1.6 tenham expandido de março a julho de 2021 com ($Re > 1$), não ocorreu um aumento da incidência entre pacientes vacinados (NAVECA *et al.*, 2022).

A variante Gamma também foi responsável por diferentes relatos de caso de reinfecção (KIM *et al.*, 2022; MOSCHETTA *et al.*, 2021; NAVECA *et al.*, 2021c; SILVA *et al.*, 2021, p. 2). O primeiro descrito foi de uma mulher, residente no estado do Amazonas, reinfetada com a linhagem P.1 após ser infectada com um vírus da linhagem B.1 (NAVECA *et al.*, 2021a). Um estudo mais abrangente com 25 indivíduos brasileiros reinfetados com a VOC Gamma após uma primeira infecção sintomática com uma linhagem não-VOC entre em diferentes regiões do Brasil encontrou diminuição não significativa na carga viral e baixa gravidade das reinfecções (NAVECA *et al.*, 2023), apesar da alta taxa de transmissão (FARIA *et al.*, 2021b) e hospitalizações durante o aumento de casos de Gamma no estado do Amazonas.

A variante Gamma apresentou neutralização menos eficiente quando testada em soro de pacientes convalescentes infectados por uma linhagem selvagem e por soro de pacientes vacinados com BNT162b2. Além disso, o soro de pacientes convalescentes com P.1 apresentou menor de neutralização com quando comparados com a cepa selvagem e com Alpha (GIDARI *et al.*, 2021). Em testes sorológicos realizados para detectar a presença de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 em doadores de sangue seriais e não-vacinados na cidade de Manaus, foi presumido que 13,6% (IC 95% 7,0–24,5%) de todas as infecções por Gamma observadas em 2021 eram reinfecções (PRETE *et al.*, 2022).

Gatos domésticos imunocomprometidos (CARNEIRO *et al.*, 2022) e cervos de cauda branca selvagens demonstraram ser capazes de serem infectados pela variante Gamma (CASERTA *et al.*, 2023). Os cervos de cauda branca foram coletados entre setembro e dezembro de 2020 e setembro e dezembro de 2021 no estado de Nova York, Estados Unidos. No fim de 2021, a circulação de Gamma nesse estado era baixa e alerta para a possibilidade desses animais funcionarem como reservatórios para VOCS que não circulam mais em humanos (CASERTA *et al.*, 2023).

Dados do GISAID de abril de 2024 mostram que 95 países reportaram casos de Gamma (P.1 +P.1*), com mais de 135.841 sequências do compartilhadas na plataforma. Entretanto, frequência de distribuição de Gamma foi extremamente desigual entre os continentes (GISAID, 2024). A América do Sul obteve frequência relativa com (alfa suavizado exponencialmente = 0,3) de aproximadamente 76%, seguido da América do Norte com aproximadamente 15% (GISAID, 2024).

Com a redução drástica da frequência de circulação e a substituição pela VOC Delta no Brasil e no mundo, a VOC Gamma foi desescalada em 9 de março de 2022 para “antiga VOC”. Após julho de 2021, a variante Delta substituiu rapidamente a Gamma (WHO, 2022). A imunidade natural adquirida após infecção anterior com Gamma e o avanço da campanha de vacinação podem ter contribuído para o não aumento do número de casos e mortes no Brasil, como foi observado em outros países (GIOVANETTI *et al.*, 2022a; SILVA *et al.*, 2024).

Diversos desafios foram associados à realização do monitoramento das variantes de interesse e preocupação em amostras positivas para o SARS-CoV-2 provenientes do

LACEN-BA, constituindo um fluxo de trabalho extenso. Após a indicação para a seleção por critérios epidemiológicos, era necessário recuperar a informação do valor indicativo de carga viral (valor de CT – cycle threshold) para cada amostra, que tornava a amostra apta ao sequenciamento. Esse dado era gerado durante o exame diagnóstico de RT-PCR. Na infraestrutura de diagnóstico molecular do LACEN-BA, eram utilizados múltiplos termocicladores em tempo real de forma simultânea funcionando em dois turnos, sete dias por semana. Considerando o grande volume de amostras testadas diariamente, a recuperação dos valores de CT representava um desafio operacional.

No início do processo de triagem, os valores de CT eram buscados manualmente nos registros impressos das placas de PCR já processadas. Em seguida, os arquivos gerados pelos termocicladores eram transferidos por meio de mídias físicas (como pen drives e HDs externos) e posteriormente salvos na rede de arquivos da instituição. Os arquivos exportados dos termocicladores possuíam a extensão “.eds” e continham informações como o número de identificação da amostra e o respectivo valor de CT. A utilização de scripts desenvolvidos na linguagem de programação R permitiu compilar diariamente os dados exportados em formato “.eds” de múltiplos termocicladores e transformar em arquivos comumente utilizados pelos usuários na rotina (formato .csv, lido no Excel). Dessa forma, houve uma otimização de tempo na recuperação dos valores de CT, agilizando a seleção das amostras aptas ao sequenciamento genético.

Após a determinação de quais amostras eram aptas ao sequenciamento com base no valor de CT, elas deveriam ser localizadas no biorrepositório de amostras do LACEN-BA. Com o escalonamento da pandemia no estado, o biorrepositório rapidamente atingiu 200 mil amostras, chegando a 1 milhão de amostras. Devido às limitações físicas de armazenamento desse volume, contêineres temporários foram implantados para albergar as amostras, mantendo-as nas condições de temperatura exigidas. No entanto, devido ao grande volume de amostras no biorrepositório, a busca das amostras tornou-se demorada e era realizada a uma temperatura de -20°C. Após a realização de uma nova extração de material genético, a amostra era submetida ao sequenciamento genético.

Durante a pandemia, a instituição implementou técnicas de sequenciamento utilizando diferentes plataformas (Illumina, Thermo Fisher e MinIon). Antes da pandemia, o LACEN não dispunha da infraestrutura, insumos nem de pessoal treinado

para realizar o sequenciamento genético de patógenos. Infelizmente, essa realidade era comum em diversos LACENs do Brasil, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. Com a necessidade imposta pela pandemia, houve um significativo avanço na capacidade de vigilância laboratorial, tanto pela iniciativa do governo do estado da Bahia (com a aquisição de insumos e da plataforma Ion Torrent), quanto pelo apoio do governo federal, por meio do Ministério da Saúde (que proporcionou a aquisição de insumos e da plataforma Illumina), além das parcerias com grupos de pesquisa, como o liderado pelo professor Dr. Luiz Alcântara (treinamento com a plataforma MinIon e para análise de dados), e a OPAS (que contribuiu com apoio financeiro para recursos humanos, treinamento e insumos).

Após a geração dos dados brutos do sequenciamento, realizava-se a montagem dos genomas, o depósito das sequências consenso em bancos de dados públicos, e a geração de boletins epidemiológicos e relatórios para os órgãos de saúde pública.

Realizar um doutorado durante a pandemia de SARS-CoV-2 representou um desafio singular, especialmente atuando em um Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) e na área de sequenciamento genético. O cenário exigiu uma rápida adaptação a uma rotina intensa, marcada por longas jornadas, alta demanda por resultados rápidos e a constante pressão por respostas científicas diante de uma crise sanitária sem precedentes. A sobrecarga de trabalho, somada às restrições sanitárias, afetou diretamente o andamento das atividades acadêmicas e experimentais, exigindo resiliência e reorganização constante dos cronogramas. No entanto, essa experiência também proporcionou uma oportunidade ímpar de aplicar o conhecimento em tempo real, contribuindo para o monitoramento genômico do vírus e para a vigilância epidemiológica, o que agregou um valor inestimável tanto à formação acadêmica quanto ao compromisso com a saúde pública.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo ressalta a importância da aplicação da vigilância genômica em patógenos emergentes como o SARS-CoV-2. A emergência de variantes do SARS-CoV-2 representam um risco para o controle da COVID-19, já que essas linhagens possuem características que influenciaram no decorrer da pandemia. Variantes do SARS-CoV-2 possuem um conjunto de mutações que aumentam significativamente a sua transmissibilidade, podem reduzir a eficácia das vacinas existentes e desenvolver resistência aos tratamentos existentes, incluindo anticorpos monoclonais e medicamentos antivirais, além de causar doenças mais graves ou aumentar as taxas de mortalidade. O monitoramento contínuo ajuda na atualização de vacinas e no desenvolvimento de novas, garante que as opções terapêuticas sejam adaptadas frente as linhagens circulantes e permite respostas rápidas dos órgãos de saúde pública para conter a sua propagação.

Nosso trabalho identificou o primeiro caso importado da variante SARS-CoV-2 B.1.525, VOI Eta, em um viajante que retornou da Nigéria para o estado da Bahia. Análises filogenéticas indicaram que nossa amostra se agrupou dentro de um clado contendo outras sequências previamente classificadas como B.1.525, e nenhuma nova mutação foi detectada.

Análises filogenéticas de novas sequências de genoma completo de 11 casos de COVID-19 com histórico de viagem do Amazonas revelou a introdução da linhagem P.1, VOC Gamma, na Bahia. Os isolados formaram dois clusters monofiléticos distintos e bem sustentados: um incluindo amostras de Salvador, isoladas de indivíduos da mesma família, e o outro incluindo amostras de pacientes de dois municípios da região Norte-Central do estado.

O monitoramento ativo do SARS-CoV-2 é um componente crítico da resposta tanto global quanto local. Permite que as autoridades de saúde pública acompanhem vantagens evolutivas adquiridas, adaptando estratégias para controlar a sua propagação, garantindo a eficácia contínua das vacinas e dos tratamentos e mantendo a resiliência dos sistemas de saúde.

9. PERSPECTIVAS

Os dados gerados nesse trabalho poderão contribuir para o avanço da pesquisa sobre a genômica do SARS-CoV-2. Os dados brutos de sequenciamento e os genomas gerados neste trabalho estão disponíveis em bancos de dados públicos e poderão contribuir com futuros estudos filogenéticos e evolutivos do SARS-CoV-2, com o estudo de mutações das linhagens e variantes estudadas, além de poderem ser utilizados para o treinamento de algoritmos computacionais e ferramentas de bioinformática.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDI, A.; ALOTAIBY, S.; BADARIN, F. A.; KHRAIBI, A.; HAMDAN, H.; NADER, M. Interaction of SARS-CoV-2 with cardiomyocytes: Insight into the underlying molecular mechanisms of cardiac injury and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 146, p. 112518, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112518>
- AHN, J. H. *et al.* Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, p. e148517, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI148517>
- ALCANTARA, L. C. J. *et al.* SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves. **Virus Research**, v. 315, p. 198785, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198785>
- ALMEIDA, J. D.; BERRY, D.; CUNNINGHAM, C.; HAMRE, D.; HOFSTAD, M.; MALLUCCI, L.; MCINTOSH, K.; TYRRELL, D. Virology: Coronaviruses. **Nature**, v. 220, n. 5168, p. 650–650, 1968. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/220650b0>
- ALVES, H. J. *et al.* Monitoring the Establishment of VOC Gamma in Minas Gerais, Brazil: A Retrospective Epidemiological and Genomic Surveillance Study. **Viruses**, v. 14, n. 12, p. 2747, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14122747>
- ANDREANO, E. *et al.* SARS-CoV-2 escape from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 36, p. e2103154118, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2103154118>
- ATTWOOD, S. W.; HILL, S. C.; AANENSEN, D. M.; CONNOR, T. R.; PYBUS, O. G. Phylogenetic and phylodynamic approaches to understanding and combating the early SARS-CoV-2 pandemic. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 9, p. 547–562, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00483-8>
- BAI, C.; ZHONG, Q.; GAO, G. F. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. **Science China. Life Sciences**, v. 65, n. 2, p. 280–294, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11427-021-1964-4>
- BAI, H.; ZHANG, X.; GONG, T.; MA, J.; ZHANG, P.; CAI, Z.; REN, D.; ZHANG, C. A systematic mutation analysis of 13 major SARS-CoV-2 variants. **Virus Research**, v. 345, p. 199392, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199392>
- BAL, A. *et al.* Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69–V70, France, August to December 2020. **Eurosurveillance**, v. 26, n. 3, p. 2100008, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2100008>
- BARNARD, D. L. Coronaviruses: Molecular and Cellular Biology. **Future Virology**, v. 3, n. 2, p. 119–123, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/17460794.3.2.119>

BELSHAW, R.; SANJUÁN, R.; PYBUS, O. G. Viral mutation and substitution: units and levels. **Current Opinion in Virology**, v. 1, n. 5, p. 430–435, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.08.004>

BHATT, P. R. *et al.* Structural basis of ribosomal frameshifting during translation of the SARS-CoV-2 RNA genome. **Science (New York, N.Y.)**, v. 372, n. 6548, p. 1306–1313, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abf3546>

BOCCUTO, A.; DRAGONI, F.; BERGNA, A.; VENTURA, C. D.; GIAMMARINO, F.; SALADINI, F.; PEZZATI, L.; ZEHENDER, G.; ZAZZI, M.; VICENTI, I.; LAI, A. Decreased neutralization of the Eta SARS-CoV-2 variant by sera of previously infected and uninfected vaccinated individuals. **The Journal of Infection**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.005>. Acesso em: 6 jun. 2024.

BREJOVÁ, B.; BORŠOVÁ, K.; HODOROVÁ, V.; ČABANOVÁ, V.; REIZIGOVÁ, L.; PAUL, E. D.; ČEKAN, P.; KLEMPA, B.; NOSEK, J.; VINAŘ, T. A SARS-CoV-2 mutant from B.1.258 lineage with Δ H69/ Δ V70 deletion in the Spike protein circulating in Central Europe in the fall 2020. **Virus Genes**, v. 57, n. 6, p. 556–560, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11262-021-01866-5>

BUJANIC, L.; SHEVCHUK, O.; VON KÜGELGEN, N.; KALININA, A.; LUDWIK, K.; KOPPSTEIN, D.; ZERNA, N.; SICKMANN, A.; CHEKULAEVA, M. The key features of SARS-CoV-2 leader and NSP1 required for viral escape of NSP1-mediated repression. **RNA**, v. 28, n. 5, p. 766–779, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1261/rna.079086.121>

BUKHARI, K.; MULLEY, G.; GULYAEVA, A. A.; ZHAO, L.; SHU, G.; JIANG, J.; NEUMAN, B. W. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus. **Virology**, v. 524, p. 160–171, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.08.010>

BULFONE, T. C.; MALEKINEJAD, M.; RUTHERFORD, G. W.; RAZANI, N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 223, n. 4, p. 550–561, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa742>

BUONANNO, G.; RICOLFI, L.; MORAWSKA, L.; STABILE, L. Increasing ventilation reduces SARS-CoV-2 airborne transmission in schools: A retrospective cohort study in Italy's Marche region. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 1087087, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1087087>

CANO, L. *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is upregulated by fatty acids in human MASH. **JHEP Reports**, v. 6, n. 1, p. 100936, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100936>

CARNEIRO, R. L. *et al.* First description of a multisystemic and lethal SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in a FeLV-positive cat. **Virology Journal**, v. 19, n. 1, p. 93, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01816-z>

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: **StatPearls**. Treasure Island (FL):

StatPearls Publishing, 2023. *E-book*. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 6 jun. 2024.

CASERTA, L. C.; MARTINS, M.; BUTT, S. L.; HOLLINGSHEAD, N. A.; COVALEDA, L. M.; AHMED, S.; EVERTS, M. R. R.; SCHULER, K. L.; DIEL, D. G. White-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) may serve as a wildlife reservoir for nearly extinct SARS-CoV-2 variants of concern. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 6, p. e2215067120, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2215067120>

CHEN, R. E. *et al.* Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 717–726, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w>

CHOI, Y. K. Emerging and re-emerging fatal viral diseases. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 5, p. 711–712, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00608-9>

CORTESE, M. *et al.* Integrative Imaging Reveals SARS-CoV-2-Induced Reshaping of Subcellular Morphologies. **Cell Host & Microbe**, v. 28, n. 6, p. 853–866.e5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.003>

COVARIANTS: VARIANT 21D (ETA). **CoVarians: 21D (Eta)**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://covariants.org/variants/21D.Eta>. Acesso em: 6 jun. 2024.

COV-LINEAGES. **Cov-Lineages**. [s. l.], 2021. Disponível em: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.525.html. Acesso em: 6 jun. 2024.

COV-LINEAGES -P1. **Cov-Lineages -P1**. [s. l.], 2024. Disponível em: https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html. Acesso em: 10 jun. 2024.

DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M.; TOPOL, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 133–146, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

DEMOLINER, M. *et al.* **Predominance of SARS-CoV-2 P.1 (Gamma) lineage inducing the recent wave in southern Brazil and the finding of an additional S: D614A mutation.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-737320/v1>. Acesso em: 11 jun. 2024.

DUFFY, S.; SHACKELTON, L. A.; HOLMES, E. C. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. **Nature Reviews Genetics**, v. 9, n. 4, p. 267–276, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg2323>

EICHLER, N. *et al.* Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 during Border Quarantine and Air Travel, New Zealand (Aotearoa). **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 1274–1278, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2705.210514>

ESCUDERO-PÉREZ, B.; LALANDE, A.; MATHIEU, C.; LAWRENCE, P. Host–Pathogen Interactions Influencing Zoonotic Spillover Potential and Transmission in Humans. **Viruses**, v. 15, n. 3, p. 599, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v15030599>

ESSER, E. *et al.* Viral genome sequencing to decipher in-hospital SARS-CoV-2 transmission events. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 5768, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56162-7>

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **SARS-CoV-2 variants of concern as of 31 May 2024**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. Acesso em: 6 jun. 2024.

FANG, P.; FANG, L.; ZHANG, H.; XIA, S.; XIAO, S. Functions of Coronavirus Accessory Proteins: Overview of the State of the Art. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 1139, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13061139>

FARAJI, N.; ZEINALI, T.; JOUKAR, F.; ALEALI, M. S.; ESLAMI, N.; SHENAGARI, M.; MANSOUR-GHANAIE, F. Mutational dynamics of SARS-CoV-2: Impact on future COVID-19 vaccine strategies. **Heliyon**, v. 10, n. 9, p. e30208, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30208>

FARIA, N. R. *et al.* Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406–410, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature22401>

FARIA, N. R. *et al.* Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science (New York, N.Y.)**, v. 361, n. 6405, p. 894–899, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aat7115>

FARIA, N. R. *et al.* **Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology**. [s. l.], 2021a. Disponível em: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>. Acesso em: 10 jun. 2024.

FARIA, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815–821, 2021 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>

FENG, B.; FU, K. Latest development of approved COVID-19 drugs and COVID-19 drugs undergoing late stage clinical trials. **Frontiers in Drug Discovery**, v. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1304129>. Acesso em: 3 abr. 2024.

FERRAREZE, P. A. G.; CYBIS, G. B.; DE OLIVEIRA, L. F. V.; ZIMERMAN, R. A.; SCHIAVON, D. E. B.; PETER, C.; THOMPSON, C. E. Intense P.1 (Gamma) diversification followed by rapid Delta substitution in Southern Brazil: a SARS-CoV-2 genomic epidemiology study. **Microbes and Infection**, v. 26, n. 1, p. 105216, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105216>

FRANCO-PAREDES, C. Transmissibility of SARS-CoV-2 among fully vaccinated individuals. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 16, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00768-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00768-4)

FREITAS, M. T. de S. *et al.* The increase in SARS-CoV-2 lineages during 2020–2022 in a state in the Brazilian Northeast is associated with a number of cases. **Frontiers in Public**

Health, v. 11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1222152>. Acesso em: 10 jun. 2024.

FUJINO, T.; NOMOTO, H.; KUTSUNA, S.; UJIE, M.; SUZUKI, T.; SATO, R.; FUJIMOTO, T.; KURODA, M.; WAKITA, T.; OHMAGARI, N. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, p. 1243–1245, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2704.210138>

FURUKAWA, N. W.; BROOKS, J. T.; SOBEL, J. Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. e201595, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2607.201595>

GALLOWAY, S. E. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>. Acesso em: 1 nov. 2022.

GALMICHE, S. *et al.* SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 6, p. e409–e417, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00005-8)

GARCIA-BELTRAN, W. F. *et al.* Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. **Cell**, v. 184, n. 9, p. 2372–2383.e9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>

GENOMAHCOV – FIOCRUZ. **Dashboard-en – Genomahcov – Fiocruz**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-en/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

GIDARI, A.; SABBATINI, S.; BASTIANELLI, S.; PIERUCCI, S.; BUSTI, C.; MONARI, C.; LUCIANI PASQUA, B.; DRAGONI, F.; SCHIAROLI, E.; ZAZZI, M.; FRANCISCI, D. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected. **Journal of Infection**, v. 83, n. 4, p. 467–472, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.019>

GIOVANETTI, M. *et al.* Replacement of the Gamma by the Delta variant in Brazil: Impact of lineage displacement on the ongoing pandemic. **Virus Evolution**, v. 8, n. 1, p. veac024, 2022 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ve/veac024>

GIOVANETTI, M. *et al.* Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. **Nature Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 1490–1500, 2022 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01191-z>

GIOVANETTI, M. *et al.* Genomic epidemiology unveils the dynamics and spatial corridor behind the Yellow Fever virus outbreak in Southern Brazil. **Science Advances**, v. 9, n. 35, p. eadg9204, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg9204>

GISAID. **GISAID - gisaid.org**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://gisaid.org/>. Acesso em: 31 maio. 2024.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

GORDON, D. E. *et al.* A SARS-CoV-2 Protein Interaction Map Reveals Targets for Drug-Repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

GOSWAMI, B. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 variant of interest B.1.525 (Eta) in Bangladesh. **Biologicals**, v. 84, p. 101714, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2023.101714>

GREENHALGH, T.; JIMENEZ, J. L.; PRATHER, K. A.; TUFEKCI, Z.; FISMAN, D.; SCHOOLEY, R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. **The Lancet**, v. 397, n. 10285, p. 1603–1605, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00869-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00869-2)

GUPTA, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

HAJJAR, L. A. *et al.* Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. **Annals of Intensive Care**, v. 11, p. 36, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00820-w>

HARRIS, H. M. B.; HILL, C. A Place for Viruses on the Tree of Life. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.604048>. Acesso em: 20 fev. 2024.

HARVEY, W. T.; CARABELLI, A. M.; JACKSON, B.; GUPTA, R. K.; THOMSON, E. C.; HARRISON, E. M.; LUDDEN, C.; REEVE, R.; RAMBAUT, A.; PEACOCK, S. J.; ROBERTSON, D. L. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 409–424, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>

HENRY, B. M.; VIKSE, J. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1860–1861, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005203>

HENRY, R. Etymologia: Coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 5, p. 1027, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2605.ET2605>

HILL, V.; GITHINJI, G.; VOGELS, C. B. F.; BENTO, A. I.; CHAGUZA, C.; CARRINGTON, C. V. F.; GRUBAUGH, N. D. Toward a global virus genomic surveillance network. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 6, p. 861–873, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.003>

HOENEN, T. *et al.* Nanopore Sequencing as a Rapidly Deployable Ebola Outbreak Tool. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 331–334, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2202.151796>

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

HOJO-SOUZA, N. S.; FREITAS, V. L. de S.; GUIDONI, D. L.; DE SOUZA, F. S. H. Clinical symptom profile of hospitalized COVID-19 Brazilian patients according to SARS-CoV-2 variants. **Epidemiology and Health**, v. 45, p. e2023079, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.4178/epih.e2023079>

HOSSEINZADEH, P.; ZAREIPOUR, M.; BALJANI, E.; MORADALI, M. R. Social Consequences of the COVID-19 Pandemic. A Systematic Review. **Investigacion y Educacion en Enfermeria**, v. 40, n. 1, p. e10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17533/udea.iee.v40n1e10>

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUSTON, N. C.; WAN, H.; STRINE, M. S.; DE CESARIS ARAUJO TAVARES, R.; WILEN, C. B.; PYLE, A. M. Comprehensive in vivo secondary structure of the SARS-CoV-2 genome reveals novel regulatory motifs and mechanisms. **Molecular Cell**, v. 81, n. 3, p. 584-598.e5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.041>

IBGE. **Panorama do Censo 2022**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 6 jun. 2024.

ISERMAN, C. *et al.* Genomic RNA Elements Drive Phase Separation of the SARS-CoV-2 Nucleocapsid. **Molecular Cell**, v. 80, n. 6, p. 1078- 1091.e6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.11.041>

JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>

JAHIRUL ISLAM, Md.; NAWAL ISLAM, N.; SIDDIK ALOM, Md.; KABIR, M.; HALIM, M. A. A review on structural, non-structural, and accessory proteins of SARS-CoV-2: Highlighting drug target sites. **Immunobiology**, v. 228, n. 1, p. 152302, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152302>

JANGRA, S.; YE, C.; RATHNASINGHE, R.; STADLBAUER, D.; KRAMMER, F.; SIMON, V.; MARTINEZ-SOBRIDO, L.; GARCÍA-SASTRE, A.; SCHOTSAERT, M. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. **The Lancet. Microbe**, v. 2, n. 7, p. e283–e284, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9)

JIN, Z. *et al.* Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. **Nature**, v. 582, n. 7811, p. 289–293, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

- JOHANSSON, M. A.; QUANDELACY, T. M.; KADA, S.; PRASAD, P. V.; STEELE, M.; BROOKS, J. T.; SLAYTON, R. B.; BIGGERSTAFF, M.; BUTLER, J. C. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. e2035057, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>
- JUNGREIS, I.; SEALFON, R.; KELLIS, M. SARS-CoV-2 gene content and COVID-19 mutation impact by comparing 44 Sarbecovirus genomes. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 2642, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22905-7>
- KHAN, S.; SIDDIQUE, R.; BAI, Q.; SHABANA; LIU, Y.; XUE, M.; NABI, G.; LIU, J. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): Causative agent, mental health concerns, and potential management options. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1840–1844, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.010>
- KHARE, S. *et al.* GISAID's Role in Pandemic Response. **China CDC Weekly**, v. 3, n. 49, p. 1049–1051, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.255>
- KIM, M.; POON, K. K.; MILLER, N.; RUBIO-GOMEZ, H. A 48-Year-Old Immunocompetent Female Resident of Southern Florida with Confirmed Reinfection with P.1 (Gamma) Variant of SARS-CoV-2. **The American Journal of Case Reports**, v. 23, p. e935329-1-e935329-4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/AJCR.935329>
- KIM, S.; FINLAY, J. B.; KO, T.; GOLDSTEIN, B. J. Long-term olfactory loss post-COVID-19: Pathobiology and potential therapeutic strategies. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. n/a, n. n/a, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wjo2.165>. Acesso em: 6 jun. 2024.
- KLIMSTRA, W. B. *et al.* SARS-CoV-2 growth, furin-cleavage-site adaptation and neutralization using serum from acutely infected hospitalized COVID-19 patients. **The Journal of General Virology**, v. 101, n. 11, p. 1156–1169, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001481>
- KUPCOVA, I.; DANISOVIC, L.; KLEIN, M.; HARSANYI, S. Effects of the COVID-19 pandemic on mental health, anxiety, and depression. **BMC Psychology**, v. 11, p. 108, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01130-5>
- LAMARCA, A. P. *et al.* Genomic surveillance of SARS-CoV-2 tracks early interstate transmission of P.1 lineage and diversification within P.2 clade in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 10, p. e0009835, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009835>
- LAN, T. C. T. *et al.* Secondary structural ensembles of the SARS-CoV-2 RNA genome in infected cells. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1128, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28603-2>
- LEHMANN, M. *et al.* Human small intestinal infection by SARS-CoV-2 is characterized by a mucosal infiltration with activated CD8⁺ T cells. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 6, p. 1381–1392, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00437-z>
- LEWIS, D. Superspreading drives the COVID pandemic - and could help to tame it. **Nature**, v. 590, n. 7847, p. 544–546, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00460-x>

- LI, F. *et al.* Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 617–628, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)
- LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- LIU, D. X.; LIANG, J. Q.; FUNG, T. S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). **Encyclopedia of Virology**, p. 428–440, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X>
- LIU, J. *et al.* SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. **Cell Discovery**, v. 7, n. 1, p. 1–4, 2021 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00249-2>
- LIU, J. *et al.* BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. **Nature**, v. 596, n. 7871, p. 273–275, 2021 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y>
- LIU, L. *et al.* Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 450–456, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>
- LO, S. W.; JAMROZY, D. Genomics and epidemiological surveillance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 9, p. 478–478, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0421-0>
- LOPEZ-LEON, S.; WEGMAN-OSTROSKY, T.; PERELMAN, C.; SEPULVEDA, R.; REBOLLEDO, P. A.; CUAPIO, A.; VILLAPOL, S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 16144, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- LUO, X. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 15, n. 3, p. 201–215, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jebm.12483>
- MADHUGIRI, R.; FRICKE, M.; MARZ, M.; ZIEBUHR, J. Coronavirus cis-Acting RNA Elements. **Advances in Virus Research**, v. 96, p. 127–163, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.007>
- MAK, P. Q.; CHUNG, K.-S.; WONG, J. S.-C.; SHEK, C.-C.; KWAN, M. Y.-W. Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 8, p. e199–e200, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002718>
- MARKOV, P. V.; GHAFARI, M.; BEER, M.; LYTHGOE, K.; SIMMONDS, P.; STILIANAKIS, N. I.; KATZOURAKIS, A. The evolution of SARS-CoV-2. **Nature Reviews**

Microbiology, v. 21, n. 6, p. 361–379, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>

MARKS, P. W.; GRUPPUSO, P. A.; ADASHI, E. Y. Urgent Need for Next-Generation COVID-19 Vaccines. **JAMA**, v. 329, n. 1, p. 19–20, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22759>

MATHIEU, E.; RITCHIE, H.; RODÉS-GUIRAO, L.; APPEL, C.; GIATTINO, C.; HASELL, J.; MACDONALD, B.; DATTANI, S.; BELTEKIAN, D.; ORTIZ-OSPINA, E.; ROSER, M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). **Our World in Data**, 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Acesso em: 1 maio. 2024.

MCMILLEN, T.; JANI, K.; ROBILOTTI, E. V.; KAMBOJ, M.; BABADY, N. E. The spike gene target failure (SGTF) genomic signature is highly accurate for the identification of Alpha and Omicron SARS-CoV-2 variants. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 18968, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21564-y>

MEHTA, O. P.; BHANDARI, P.; RAUT, A.; KACIMI, S. E. O.; HUY, N. T. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.582932>. Acesso em: 20 fev. 2024.

MENG, B. *et al.* Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. **Cell Reports**, v. 35, n. 13, p. 109292, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 6 jun. 2024.

MOGHADASI, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. **Science Advances**, v. 9, n. 13, p. eade8778, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade8778>

MOHAMMADIE, Z. E.; AKHLAGHI, S.; SAMAEINASAB, S.; SHATERZADEH-BOJD, S.; JAMIALAHMADI, T.; SAHEBKAR, A. Clinical performance of rapid antigen tests in comparison to RT-PCR for SARS-COV-2 diagnosis in Omicron variant: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 33, n. 2, p. e2428, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2428>

MORDECAI, G. J. *et al.* Endangered wild salmon infected by newly discovered viruses. **eLife**, v. 8, p. e47615, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.47615>

MORRIS, J. G.; POTTER, M. Emergence of new pathogens as a function of changes in host susceptibility. **Emerging Infectious Diseases**, v. 3, n. 4, p. 435–441, 1997.

MOSCHETTA, M. O.; HADI, R. A.; FRANCO, R. F.; WINK, P. L.; BARTH, A. L.; GONÇALVES, L. F. S.; BAUER, A. C.; MANFRO, R. C. COVID-19 Reinfection by the Gamma Variant in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 105, n. 12, p. e276, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003924>

MSEMBURI, W.; KARLINSKY, A.; KNUTSON, V.; ALESHIN-GUENDEL, S.; CHATTERJI, S.; WAKEFIELD, J. The WHO estimates of excess mortality associated with

the COVID-19 pandemic. **Nature**, v. 613, n. 7942, p. 130–137, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2>

NADEAU, S. A.; VAUGHAN, T. G.; SCIRE, J.; HUISMAN, J. S.; STADLER, T. The origin and early spread of SARS-CoV-2 in Europe. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 9, p. e2012008118, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2012008118>

NAQVI, A. A. T.; FATIMA, K.; MOHAMMAD, T.; FATIMA, U.; SINGH, I. K.; SINGH, A.; ATIF, S. M.; HARIPRASAD, G.; HASAN, G. M.; HASSAN, Md. I. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165878, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **NIH COVID-19 Treatment Guidelines -Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Acesso em: 6 jun. 2024.

NAVECA, F. *et al.* **SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology**. [s. l.], 2021a. Disponível em: <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>. Acesso em: 10 jun. 2024.

NAVECA, F. *et al.* **COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-275494/v1>. Acesso em: 11 jun. 2024b.

NAVECA, F. *et al.* **Three SARS-CoV-2 reinfection cases by the new Variant of Concern (VOC) P.1/501Y.V3**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-318392/v1>. Acesso em: 10 jun. 2024c.

NAVECA, F. G. *et al.* Genomic, epidemiological and digital surveillance of Chikungunya virus in the Brazilian Amazon. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007065, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007065>

NAVECA, F. 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. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, p. e02366-21, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02366-21>

NAVECA, F. G. *et al.* SARS-CoV-2 intra-host diversity, antibody response, and disease severity after reinfection by the variant of concern Gamma in Brazil. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 7306, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33443-1>

NINDENSHUTI, P. M.; CAIRE-JUVERA, G. Changes in Diet, Physical Activity, Alcohol Consumption, and Tobacco Use in Adults During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. **Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing**, v. 60, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00469580231175780>. Acesso em: 21 mar. 2024.

NISSEN, K.; KRAMBRICH, J.; AKABERI, D.; HOFFMAN, T.; LING, J.; LUNDKVIST, Å.; SVENSSON, L.; SALANECK, E. Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 19589, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76442-2>

NONAKA, C. K. V. *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**, v. 111, p. 47–54, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.003>

NONAKA, C. K. V. *et al.* Assessing the Clinical Impact of the SARS-CoV-2 Gamma Variant on Intensive Care Unit Admissions: Insights from a Reference Hospital in Northeastern Brazil. **Viruses**, v. 16, n. 3, p. 467, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v16030467>

NUNES, M. R. T. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 102, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0348-x>

OLAWOYE, I. B. *et al.* Emergence and spread of two SARS-CoV-2 variants of interest in Nigeria. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 811, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36449-5>

OSIPIUK, J. *et al.* Structure of papain-like protease from SARS-CoV-2 and its complexes with non-covalent inhibitors. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 743, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21060-3>

O'TOOLE, Á. *et al.* Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. **Virus Evolution**, v. 7, n. 2, p. veab064, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ve/veab064>

OZER, E. A. *et al.* Multiple expansions of globally uncommon SARS-CoV-2 lineages in Nigeria. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 688, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28317-5>

PAROTTO, M.; GYÖNGYÖSI, M.; HOWE, K.; MYATRA, S. N.; RANZANI, O.; SHANKAR-HARI, M.; HERRIDGE, M. S. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 11, n. 8, p. 739–754, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00239-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00239-4)

PARVEZ, M. K.; PARVEEN, S. Evolution and Emergence of Pathogenic Viruses: Past, Present, and Future. **Intervirology**, v. 60, n. 1–2, p. 1–7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000478729>

PEREIRA, F. *et al.* Genomic surveillance activities unveil the introduction of the SARS-CoV-2 B.1.525 variant of interest in Brazil: Case report. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 9, p. 5523–5526, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.27086>

PINHEIRO, J. R. *et al.* Impact of Early Pandemic SARS-CoV-2 Lineages Replacement with the Variant of Concern P.1 (Gamma) in Western Bahia, Brazil. **Viruses**, v. 14, n. 10, p. 2314, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14102314>

PINOTTI, F.; OBOLSKI, U.; WIKRAMARATNA, P.; GIOVANETTI, M.; PATON, R.; KLENERMAN, P.; THOMPSON, C.; GUPTA, S.; LOURENÇO, J. Real-time seroprevalence and exposure levels of emerging pathogens in infection-naïve host populations. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5825, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84672-1>

PRATHER, K. A.; WANG, C. C.; SCHOOLEY, R. T. Reducing transmission of SARS-CoV-2. **Science**, v. 368, n. 6498, p. 1422–1424, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>

PRETE, C. A. *et al.* Reinfection by the SARS-CoV-2 Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 127, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07094-y>

PYBUS, O. G.; RAMBAUT, A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 8, p. 540–550, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg2583>

QUICK, J. *et al.* Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. **Nature**, v. 530, n. 7589, p. 228–232, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature16996>

RADOVIC, S.; MENG, W.; CHEN, L.; MONDOLFI, A. E. P.; BRYCE, C.; GRIMES, Z.; SORDILLO, E. M.; CORDON-CARDO, C.; GUO, H.; HUANG, Y.; GAO, S.-J. SARS-CoV-2 infection of kidney tissues from severe COVID-19 patients. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 2, p. e28566, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.28566>

RAMBAUT, A.; HOLMES, E. C.; O'TOOLE, Á.; HILL, V.; MCCRONE, J. T.; RUIS, C.; DU PLESSIS, L.; PYBUS, O. G. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1403–1407, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>

REDONDO, N.; ZALDÍVAR-LÓPEZ, S.; GARRIDO, J. J.; MONTROYA, M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 708264, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708264>

ROBISHAW, J. D.; ALTER, S. M.; SOLANO, J. J.; SHIH, R. D.; DEMETS, D. L.; MAKI, D. G.; HENNEKENS, C. H. Genomic surveillance to combat COVID-19: challenges and opportunities. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 9, p. e481–e484, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00121-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00121-X)

ROTHAN, H. A.; KUMARI, P.; STONE, S.; NATEKAR, J. P.; ARORA, K.; AURONI, T. T.; KUMAR, M. SARS-CoV-2 Infects Primary Neurons from Human ACE2 Expressing Mice and Upregulates Genes Involved in the Inflammatory and Necroptotic Pathways. **Pathogens**, v. 11, n. 2, p. 257, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens11020257>

SALLARD, E.; HALLOY, J.; CASANE, D.; DECROLY, E.; VAN HELDEN, J. Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 2, p. 769–785, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01151-1>

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA (SESAB). **SEI - Covid19**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://infovis.sei.ba.gov.br/covid19/>. Acesso em: 6 jun. 2024.

SESAB - SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA. [S. l.]: Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz – LACEN/BA., 2022. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/suvisa/lacen/boletins/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

SILVA, L. O. P. da; JUNIOR, S. F. S.; ALVES, E. A.; NOGUEIRA, J. M. da R. Impact of SARS-CoV-2 variants on modulating COVID-19 case and death curves in Brazil. **Peer Review**, v. 6, n. 3, p. 289–301, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.53660/PRW-1838-3502>

SILVA, M. S. da *et al.* Early detection of SARS-CoV-2 P.1 variant in Southern Brazil and reinfection of the same patient by P.2. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, p. e58, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163058>

SINGH, J.; STEELE, K.; SINGH, L. Combining the Best of Online and Face-to-Face Learning: Hybrid and Blended Learning Approach for COVID-19, Post Vaccine, & Post-Pandemic World. **Journal of Educational Technology Systems**, v. 50, n. 2, p. 140–171, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00472395211047865>

SIQUEIRA, I. C. de; CAMELIER, A. A.; MACIEL, E. A. P.; NONAKA, C. K. V.; NEVES, M. C. L. C.; MACÊDO, Y. S. F.; SOUSA, K. A. F. de; ARAUJO, V. C.; PASTE, A. A.; SOUZA, B. S. de F.; GRÄF, T. Early detection of P.1 variant of SARS-CoV-2 in a cluster of cases in Salvador, Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 108, p. 252–255, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.010>

SNIJDER, E. J.; DECROLY, E.; ZIEBUHR, J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. **Advances in Virus Research**, v. 96, p. 59–126, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.008>

SNIJDER, E. J.; LIMPENS, R. W. A. L.; DE WILDE, A. H.; DE JONG, A. W. M.; ZEVENHOVEN-DOBBE, J. C.; MAIER, H. J.; FAAS, F. F. G. A.; KOSTER, A. J.; BÂRCENA, M. A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis. **PLoS Biology**, v. 18, n. 6, p. e3000715, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000715>

SOUZA, W. M. *et al.* Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 10, p. e527–e535, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00129-4)

STEIN, S. R. *et al.* SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. **Nature**, v. 612, n. 7941, p. 758–763, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>

STEINER, S.; KRATZEL, A.; BARUT, G. T.; LANG, R. M.; AGUIAR MOREIRA, E.; THOMANN, L.; KELLY, J. N.; THIEL, V. SARS-CoV-2 biology and host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, n. 4, p. 206–225, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-01003-z>

TAO, K.; TZOU, P. L.; NOUHN, J.; GUPTA, R. K.; DE OLIVEIRA, T.; KOSAKOVSKY POND, S. L.; FERA, D.; SHAFER, R. W. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. **Nature Reviews. Genetics**, v. 22, n. 12, p. 757–773, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>

TEGALLY, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, n. 7854, p. 438–443, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>

TEGALLY, H. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. **Nature Medicine**, v. 28, n. 9, p. 1785–1790, 2022 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>

TEGALLY, H. *et al.* The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance. **Science**, v. 378, n. 6615, p. eabq5358, 2022 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abq5358>

TIAN, H. *et al.* An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. **Science**, v. 368, n. 6491, p. 638–642, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>

TIDU, A.; JANVIER, A.; SCHAEFFER, L.; SOSNOWSKI, P.; KUHN, L.; HAMMANN, P.; WESTHOF, E.; ERIANI, G.; MARTIN, F. The viral protein NSP1 acts as a ribosome gatekeeper for shutting down host translation and fostering SARS-CoV-2 translation. **RNA**, v. 27, n. 3, p. 253–264, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1261/rna.078121.120>

VAN BOHEEMEN, S.; DE GRAAF, M.; LAUBER, C.; BESTEBROER, T. M.; RAJ, V. S.; ZAKI, A. M.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; HAAGMANS, B. L.; GORBALENYA, A. E.; SNIJDER, E. J.; FOUCHIER, R. A. M. Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome in Humans. **mBio**, v. 3, n. 6, p. 10.1128/mbio.00473-12, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mbio.00473-12>

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564–1567, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

VARGAS-GANDICA, J.; WINTER, D.; SCHNIPPE, R.; RODRIGUEZ-MORALES, A. G.; MONDRAGON, J.; ESCALERA-ANTEZANA, J. P.; TRELLES-THORNE, M. del P.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; PANIZ-MONDOLFI, A. Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. **Journal of Neurovirology**, v. 26, n. 5, p. 785–789, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00875-8>

VIANA, R. *et al.* Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. **Nature**, v. 603, n. 7902, p. 679–686, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>

V'KOVSKI, P.; KRATZEL, A.; STEINER, S.; STALDER, H.; THIEL, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155–170, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

VOLOCH, C. M. *et al.* Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Lineage from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Virology**, v. 95, n. 10, p. 10.1128/jvi.00119-21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.00119-21>

WANG, Y. *et al.* A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. **International Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 11, p. 1522–1531, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijms.46695>

WASIK, B. R.; DE WIT, E.; MUNSTER, V.; LLOYD-SMITH, J. O.; MARTINEZ-SOBRIDO, L.; PARRISH, C. R. Onward transmission of viruses: how do viruses emerge to cause epidemics after spillover? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, p. 20190017, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0017>

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 30 abr. 2024.

WHO, W. H. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. **(No Title)**, 2020. Disponível em: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1370009142740863629>. Acesso em: 17 jan. 2024.

WHO, W. H. O. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 1 nov. 2022.

WINK, P. L.; RAMALHO, R.; MONTEIRO, F. L.; VOLPATO, F. C. Z.; WILLIG, J. B.; LOVISON, O. von A.; ZAVASCKI, A. P.; BARTH, A. L.; MARTINS, A. F. Genomic Surveillance of SARS-CoV-2 Lineages Indicates Early Circulation of P.1 (Gamma) Variant of Concern in Southern Brazil. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, p. e01511-21, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01511-21>

WOLFF, G.; MELIA, C. E.; SNIJDER, E. J.; BÁRCENA, M. Double-Membrane Vesicles as Platforms for Viral Replication. **Trends in Microbiology**, v. 28, n. 12, p. 1022–1033, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.009>

WOO, P. C. Y.; DE GROOT, R. J.; HAAGMANS, B.; LAU, S. K. P.; NEUMAN, B. W.; PERLMAN, S.; SOLA, I.; VAN DER HOEK, L.; WONG, A. C. P.; YEH, S.-H. ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. **Journal of General Virology**, v. 104, n. 4, p. 001843, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001843>

WORLD BANK. **World Bank Open Data**. [s. l.], 2023. Disponível em: <https://data.worldbank.org>. Acesso em: 23 dez. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum**. [s. l.], 2020a. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum). Acesso em: 5 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it**. [s. l.], 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical->

guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it. Acesso em: 5 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. **Archived: WHO Timeline - COVID-19**. [s. l.], 2020c. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Acesso em: 5 jan. 2024.

WRUCK, W.; ADJAYE, J. Detailed phylogenetic analysis tracks transmission of distinct SARS-CoV-2 variants from China and Europe to West Africa. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 21108, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00267-w>

WU, Y.; KANG, L.; GUO, Z.; LIU, J.; LIU, M.; LIANG, W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA network open**, v. 5, n. 8, p. e2228008, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

XAVIER, J. *et al.* Increased interregional virus exchange and nucleotide diversity outline the expansion of chikungunya virus in Brazil. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 4413, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40099-y>

XU, R.-H. *et al.* Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 6, p. 1030–1037, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1006.030852>

YADAV, P. D. *et al.* Detection and isolation of SARS-CoV-2 Eta variant from the international travelers and local residents of India. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 7, p. 3404–3409, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.27676>

YAN, Y.; SHIN, W. I.; PANG, Y. X.; MENG, Y.; LAI, J.; YOU, C.; ZHAO, H.; LESTER, E.; WU, T.; PANG, C. H. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, p. 2323, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072323>

YANG, J. *et al.* Uncovering two phases of early intercontinental COVID-19 transmission dynamics. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 8, p. taaa200, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa200>

YANG, W.-T.; HUANG, W.-H.; LIAO, T.-L.; HSIAO, T.-H.; CHUANG, H.-N.; LIU, P.-Y. SARS-CoV-2 E484K Mutation Narrative Review: Epidemiology, Immune Escape, Clinical Implications, and Future Considerations. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 373–385, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S344099>

YANG, X. *et al.* Asialoglycoprotein receptor 1 promotes SARS-CoV-2 infection of human normal hepatocytes. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01754-y>

YUAN, Y.; JIAO, B.; QU, L.; YANG, D.; LIU, R. The development of COVID-19 treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>. Acesso em: 3 abr. 2024.

ZAKI, A. M.; VAN BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T. M.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; FOUCHIER, R. A. M. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>

ZHANG, B.; ZHOU, H.; ZHOU, F. Study on SARS-CoV-2 transmission and the effects of control measures in China. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0242649, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242649>

ZHAO, X.; ZHENG, A.; LI, D.; ZHANG, R.; SUN, H.; WANG, Q.; GAO, G. F.; HAN, P.; DAI, L. Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. **The Lancet. Microbe**, v. 2, n. 10, p. e494, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00217-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00217-2)

ZHOU, B. *et al.* SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. **Nature**, v. 592, n. 7852, p. 122–127, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1>

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

ZIV, O.; PRICE, J.; SHALAMOVA, L.; KAMENOVA, T.; GOODFELLOW, I.; WEBER, F.; MISKA, E. A. The Short- and Long-Range RNA-RNA Interactome of SARS-CoV-2. **Molecular Cell**, v. 80, n. 6, p. 1067- 1077.e5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.11.004>

ZOU LIRONG *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1177–1179, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

11. APÊNDICES

Produção científica referente às atividades de pesquisa durante o período de 2019 a 2023. Três artigos publicados com autoria compartilhada, 11 artigos publicados como coautora, 1 capítulo livro publicado como coautora e participação em 16 boletins epidemiológicos.

11.1. Artigos publicados com primeira autoria compartilhada

11.1.1. SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves



SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves

Luiz Carlos Junior Alcantara^{a,b,#,*}, Elisson Nogueira^{b,#}, Gabriel Shuab^{a,#}, **Stephane Tosta^{b,#}**,
 Hegger Frisch^b, Victor Pimentel^c, Jayme A. Souza-Neto^d, Luiz Lehmann Coutinho^e,
 Heidge Fukumasu^f, Sandra Coccuzzo Sampaio^g, Maria Carolina Elias^g, Simone Kashima^h,
 Svetoslav Nanev Slavov^h, Massimo Ciccozziⁱ, Eleonora Cella^j, José Lourenco^{k,l},
 Vagner Fonseca^{m,n,*}, Marta Giovanetti^{a,b,o,*}

^a Laboratório de Flavivírus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

^b Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^c Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Portugal

^d São Paulo State University (UNESP), School of Agricultural Sciences, Botucatu, Brazil

^e University of São Paulo, Centro de Genômica Funcional da ESALQ, Piracicaba, SP, Brazil

^f Department of Veterinary Medicine, School of Animal Science and Food Engineering, University of São Paulo, Pirassununga, São Paulo, Brazil

^g Butantan Institute, São Paulo, Brazil

^h University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School, Blood Center of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brazil

ⁱ Medical Statistic and Molecular Epidemiology Unit, University of Biomedical Campus, Rome, Italy

^j Burnett School of Biomedical Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL, USA

^k Department of Zoology, Peter Medawar Building, University of Oxford, Oxford, UK

^l Biosystems and Integrative Sciences Institute (BIOSI), Universidade de Lisboa, Portugal

^m Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

ⁿ KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), School of Laboratory Medicine and Medical Sciences, College of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

^o Department of Science and Technology for Humans and the Environment, University of Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy

DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198785

Realizei o tratamento dos dados, participei do desenho do estudo, da análise interpretação dos dados. Também participei da escrita do manuscrito inicial, que foi revisado por todos os autores.

11.1.2. Retrospective Investigation in Horses with Encephalitis Reveals Unnoticed Circulation of West Nile Virus in Brazil



Communication

Retrospective Investigation in Horses with Encephalitis Reveals Unnoticed Circulation of West Nile Virus in Brazil

Hegger Fritsch ^{1,†}, Felicidade Mota Pereira ^{2,†}, Erica Azevedo Costa ^{1,†} , Vagner Fonseca ^{3,†} , **Stephane Tosta ^{1,†}** , Joilson Xavier ¹ , Flavia Levy ⁴, Carla de Oliveira ⁴, Gabriela Menezes ², Jaqueline Lima ², Lenisa Santos ², Luciana Silva ², Vanessa Nardy ², Marcela Kelly Gómez Astete ² , Beatriz Senra Álvares da Silva Santos ¹ , Nágila Rocha Aguiar ¹, Maria Isabel Maldonado Coelho Guedes ¹ , Guilherme Canhestro de Faria ⁵, Ronaldo Furtini ⁵, Safira Rachel Milanez Drumond ⁵, Gabriel Muricy Cunha ⁶, Marcia São Pedro Leal Souza ⁶, Ronaldo de Jesus ⁷, Sara A. Franco Guimarães ², Italo Coelho Nuno ², Ian Carlos Brito de Santana ², José Eduardo Ungar de Sá ², George Roma Santos ², Willadesmon Santos Silva ², Thiago Ferreira Guedes ⁷, Emerson Luiz Lima Araújo ⁷ , Rodrigo Fabiano do Carmo Said ³, Carlos Frederico Campelo de Albuquerque ³, Cassio Roberto Leonel Peterka ⁸, Alessandro Pecego Martins Romano ⁸, Rivaldo Venâncio da Cunha ⁹, Ana Maria Bispo de Filippis ⁴, Arabela Leal e Silva de Mello ^{2,*}, Marta Giovanetti ^{4,10,*} and Luiz Carlos Junior Alcantara ^{4,*}

DOI: <https://doi.org/10.3390/v14071540>

Contribuí para a investigação com a busca de amostras e fichas dos animais negativos para raiva e com suspeita de encefalite. Também participei da extração do RNA, sequenciamento genético. Colaborei com a análise formal dos resultados e estive envolvida na redação, revisão e edição do artigo.

11.1.3. Exploring the urban arbovirus landscape in Rio de Janeiro, Brazil: transmission dynamics and patterns of disease spread

Exploring the urban arbovirus landscape in Rio de Janeiro, Brazil: transmission dynamics and patterns of disease spread



Gabriel Schuab,^{a,b,p} **Stephane Tosta,^{c,p}** Keldenn Moreno,^{c,p} Vagner Fonseca,^{d,p} Luciane Amorim Santos,^e Svetoslav Nanev Slavov,^{f,g} Simone Kashima,^f Massimo Ciccozzi,^h José Lourenço,^{i,j} Eleonora Cella,^k Carla de Oliveira,^b Andréa Cony Cavalcanti,^l Luiz Carlos Junior Alcantara,^m Fernanda de Bruycker-Nogueira,^b Ana Maria Bispo de Filippis,^{b,*} and Marta Giovanetti^{n,o,**}



^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil

^bLaboratório de Arbovírus e Vírus Hemorrágicos, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^cPrograma Interunidades de Pós-Graduação em Bioinformática, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^dDepartment of Exact and Earth Sciences, University of the State of Bahia, Salvador, Brazil

^eBahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

^fBlood Center of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

^gButantan Institute, São Paulo, Brazil

^hUnit of Medical Statistics and Molecular Epidemiology, Università Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy

ⁱUniversidade Católica Portuguesa, Faculdade de Medicina, Biomedical Research Center, Lisboa, Portugal

^jClimate Amplified Diseases and Epidemics (CLIMADE), Portugal, Europe

^kBurnett School of Biomedical Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL, 32827, USA

^lCentral Laboratory of Health of the Rio de Janeiro State, Brazil

^mInstituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais, Brazil

ⁿDepartment of Science and Technology for Humans and the Environment, University of Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy

^oOswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100786>

Contribuí para o desenvolvimento da metodologia, aquisição, análises e interpretação dos dados.

11.2. Artigos publicados como coautora

11.2.1. Chikungunya virus ECSA lineage reintroduction in the northeastern most region of Brazil

International Journal of Infectious Diseases 105 (2021) 120–123



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Short Communication

Chikungunya virus ECSA lineage reintroduction in the northeasternmost region of Brazil



Joilson Xavier^a, Vagner Fonseca^{a,b,c}, Joao Felipe Bezerra^{d,e}, Manoella do Monte Alves^f, Maria Angélica Mares-Guia^g, Ingra Morales Claro^h, Ronaldo de Jesus^a, Talita Adelino^a, Emerson Araújo^b, Karina Ribeiro Leite Jardim Cavalcante^b, **Stephane Tosta^a**, Themis Rocha de Souzaⁱ, Flavia Emanuelle Moreira da Cruzⁱ, Allison de Araújo Fabri^g, Elaine Cristina de Oliveira^j, Noely Fabiana Oliveira de Moura^b, Rodrigo Fabiano do Carmo Said^k, Carlos Frederico Campelo de Albuquerque^k, Vasco Azevedo^a, Tulio de Oliveira^c, Ana Maria Bispo de Filippis^g, Rivaldo Venâncio da Cunha^l, Kleber Giovanni Luz^l, Marta Giovanetti^{a,g}, Luiz Carlos Junior Alcantara^{a,g,*}

^a Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^c KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), University of KwaZuluNatal, Durban, South Africa

^d Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Norte Dr. Almino Fernandes, Natal, Brazil

^e Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal da Paraíba, Brazil

^f Departamento de Infectologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

^g Laboratório de Flavivírus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

^h Instituto de Medicina Tropical e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

ⁱ Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Norte, Brazil

^j Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Mato Grosso, Cuiabá, Brazil

^k Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^l Fundação Oswaldo Cruz Pantanal, Campo Grande, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.026>

Contribuí com a revisão final do manuscrito.

11.2.2. Emergence of Dengue Virus Serotype 2 Cosmopolitan Genotype, Brazil



[Emerg Infect Dis](#). 2022 Aug; 28(8): 1725–1727.

PMCID: PMC9328905

doi: [10.3201/eid2808.220550](https://doi.org/10.3201/eid2808.220550)

PMID: [35876608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876608/)

Emergence of Dengue Virus Serotype 2 Cosmopolitan Genotype, Brazil

[Marta Giovanetti](#), ¹ [Luiz Augusto Pereira](#), [Gilberto A. Santiago](#), [Vagner Fonseca](#), [Maria Paqueta García Mendoza](#), [Carla de Oliveira](#), [Laise de Moraes](#), [Joilson Xavier](#), [Stephane Tosta](#), [Hegger Frisch](#), [Emerson de Castro Barbosa](#), [Evandra Strazza Rodrigues](#), [Dana Figueroa-Romero](#), [Carlos Padilla-Rojas](#), [Omar Cáceres-Rey](#), [Ana Flávia Mendonça](#), [Fernanda de Bruycker Nogueira](#), [Rivaldo Venancio da Cunha](#), [Ana Maria Bispo de Filippis](#), [Carla Freitas](#), [Cassio Roberto Leone Peterka](#), [Carlos Frederico Campelo de Albuquerque](#), [Leticia Franco](#), [Jairo Andrés Méndez Rico](#), [Jorge L. Muñoz-Jordán](#), ¹ [Vinícius Lemes da Silva](#), ¹ and [Luiz Carlos Junior Alcantara](#)¹

► [Author information](#) ► [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2808.220550>

Participei das atividades de vigilância genômica em LACENs do Centro-Oeste do Brasil, especificamente nas atividades de sequenciamento genético.

11.2.3. Persistence of chikungunya ECSA genotype and local outbreak in an upper medium class neighborhood in Northeast Brazil



RESEARCH ARTICLE

Persistence of chikungunya ECSA genotype and local outbreak in an upper medium class neighborhood in Northeast Brazil

Jaqueline Goes de Jesus^{1*}, Gabriel da Luz Wallau^{2*}, Maricelia Lima Maia^{3,4}, Joilson Xavier⁵, Maria Aparecida Oliveira Lima³, Vagner Fonseca^{5,6}, Alvaro Salgado de Abreu⁵, **Stephane Fraga de Oliveira Tosta⁵**, Heleneide Ramos do Amaral³, Italo Andrade Barbosa Lima¹, Paloma Viana Silva¹, Daiana Carlos dos Santos¹, Aline Sousa de Oliveira¹, Siane Campos de Souza¹, Melissa Barreto Falcão⁴, Erenilde Cerqueira³, Laís Ceschini Machado², Mariana Carolina Sobral², Tatiana Maria Teodoro Rezende², Mylena Ribeiro Pereira⁷, Felicidade Mota Pereira⁸, Zuinara Pereira Gusmão Maia⁸, Rafael Freitas de Oliveira França⁷, André Luiz de Abreu⁹, Carlos Frederico Campelo de Albuquerque e Melo¹⁰, Nuno Rodrigues Faria¹¹, Rivaldo Venâncio da Cunha^{12,13}, Marta Giovanetti^{5,14*}, Luiz Carlos Junior Alcantara^{5,14*}



OPEN ACCESS

Citation: Goes de Jesus J, da Luz Wallau G, Lima Maia M, Xavier J, Oliveira Lima MA, Fonseca V, et al. (2020) Persistence of chikungunya ECSA genotype and local outbreak in an upper medium class neighborhood in Northeast Brazil. PLoS ONE 15(1): e0226098. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226098>

Editor: Massimo Ciccozzi, university of campus biomedico, ITALY

Received: October 18, 2019

* These authors contributed equally to this work.

* luiz.alcantara@ioc.fiocruz.br (LA); giovanetti.marta@gmail.com (GM)

1 Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, **2** Departamento de Entomologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brazil, **3** Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Brazil, **4** Secretaria de Saúde de Feira de Santana, Ministério da Saúde, Feira de Santana, Brazil, **5** Laboratório de Genética Celular e Molecular, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **6** KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), College of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa, **7** Departamento de Virologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brazil, **8** Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, **9** Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública, Ministério da Saúde, Brasília, Brazil, **10** Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde—(OPAS/OMS), Brasília, Brazil, **11** Department of Zoology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, **12** Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, **13** Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, **14** Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226098>

Colaborei na redação, revisão e edição do artigo.

11.2.4. Promoting
and Innovation
Activities of
Epidemiological
Arboviruses

Responsible
(RRI)
During
Genomic
Surveillance

Research
Brazilian
and
of



Promoting Responsible Research and Innovation (RRI) During Brazilian Activities of Genomic and Epidemiological Surveillance of Arboviruses

OPEN ACCESS

Edited by:

Andrzej Klimczuk,
Warsaw School of Economics, Poland

Reviewed by:

Filipe Vieira Santos De Abreu,
Instituto Federal de Educação, Ciência
e Tecnologia Do Norte de Minas
Gerais (IFNMG), Brazil
Veikko Ikonen,
VTT Technical Research Centre of
Finland Ltd, Finland

***Correspondence:**

Luiz Carlos Junior Alcantara

Marta Giovanetti^{1,2†}, Luiz Carlos Junior Alcantara^{1,2*†}, Alfredo Souza Dorea³,
Qesya Rodrigues Ferreira⁴, Willian de Almeida Marques¹, Jose Junior Franca de Barros⁵,
Talita Emile Ribeiro Adelino^{2,6}, Stephane Tosta¹, Hegger Fritsch²,
Felipe Campos de Melo Iani^{2,6}, Maria Angelica Mares-Guia¹, Alvaro Salgado²,
Vagner Fonseca², Joilson Xavier², Elisson Nogueira Lopes², Gilson Carlos Soares²,
Maria Fernanda de Castro Amarante⁷, Vasco Azevedo², Alicia Kruger⁸,
Gustavo Correa Matta⁹, Laisa Liane Paineiras-Domingos¹⁰, Claudia Colonnello¹¹,
Ana Maria Bispo de Filippis¹, Carla Montesano¹², Vittorio Colizzi¹² and
Fernanda Khouri Barreto^{4*}

DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.693743>

Participei dos projetos de vigilância genômica e epidemiológica de arbovírus durante o período do estudo.

11.2.5. Betacoronaviruses genome analysis reveals evolution toward specific codons usage: Implications for SARS-CoV-2 mitigation strategies

SHORT COMMUNICATION

JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

Betacoronaviruses genome analysis reveals evolution toward specific codons usage: Implications for SARS-CoV-2 mitigation strategies

Elisson N. Lopes¹  | Vagner Fonseca^{2,3}  | Diego Frias⁴ | **Stephane Tosta¹** |
Álvaro Salgado¹ | Ricardo Assunção Vialle⁵  | Toscano S. Paulo Eduardo⁶ |
Fernanda K. Barreto⁷ | Vasco Ariston de Azevedo¹ | Michele Guarino⁸ |
Silvia Angeletti⁹  | Massimo Ciccozzi¹⁰  | Luiz C. Junior Alcantara^{1,11} |
Marta Giovanetti^{1,11} 

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27056>

Contribuí para a realização dos experimentos e com a análise dos dados.

11.2.6. Machine learning models exploring characteristic single-nucleotide signatures in yellow fever vírus

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Machine learning models exploring characteristic single-nucleotide signatures in yellow fever virus

Álvaro Salgado^{1,2,3*}, Raquel C. de Melo-Minardi^{2,3}, Marta Giovanetti^{1,3},
Adriano Veloso^{2,3}, Francielly Moraes-Rodrigues¹, Talita Adelino⁴, Ronaldo de Jesus⁵,
Stephane Tosta¹, Vasco Azevedo¹, José Lourenco^{6*}, Luiz Carlos J. Alcantara^{1,3*}



1 Laboratório de Genética Celular e Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **2** Departamento de Ciência da Computação, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **3** Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Laboratório Central de Saúde Pública, Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **5** Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brazil, **6** Department of Zoology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

* These authors contributed equally to this work.

* alvarosalgado@ufmg.br (AS); luiz.alcantara@ioc.fiocruz.br (LCJA); jose.lourenco@zoo.ox.ac.uk (JL)

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278982>

Contribuí na revisão e edição do artigo.

11.2.7. Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil

Article | [Open access](#) | Published: 16 April 2021

Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil

Talita Émile Ribeiro Adelino, Marta Giovanetti , Vagner Fonseca, Joilson Xavier, Álvaro Salgado de Abreu, Valdinete Alves do Nascimento, Luiz Henrique Ferraz Demarchi, Marluce Aparecida Assunção Oliveira, Vinícius Lemes da Silva, Arabela Leal e Silva de Mello, Gabriel Muricy Cunha, Roselene Hans Santos, Elaine Cristina de Oliveira, Jorge Antônio Chamon Júnior, Felipe Campos de Melo Iani, Ana Maria Bispo de Filippis, André Luiz de Abreu, Ronaldo de Jesus, Carlos Frederico Campelo de Albuquerque, Jairo Mendez Rico, Rodrigo Fabiano do Carmo Said, Joscélino Aguiar Silva, Noely Fabiana Oliveira de Moura, Priscila Leite, Lívia Carla Vinhal Frutuoso, Simone Kashima Haddad, Alexander Martínez, Fernanda Khouri Barreto, Cynthia Carolina Vazquez, Rivaldo Venâncio da Cunha, Emerson Luiz Lima Araújo, **Stephane Fraga de Oliveira Tosta**, Allison de Araújo Fabri, Flávia Löwen Levy Chalhoub, Poliana da Silva Lemos, Fernanda de Bruycker-Nogueira, Gislene Garcia de Castro Lichs, Marina Castilhos Souza Umaki Zardin, Fátima Maria Cardozo Segovia, Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves, Zoraida Del Carmen Fernandez Grillo, Svetoslav Naney Slavov, Luiz Augusto Pereira, Ana Flávia Mendonça, Felicidade Mota Pereira, Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães, Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior, Maricélia Maia de Lima, Rita Maria Ribeiro Nogueira, Aristóteles Góes-Neto, Vasco Ariston de Carvalho Azevedo, Dario Brock Ramalho, Wanderson Kleber Oliveira, Eduardo Marques Macario, Arnaldo Correia de Medeiros, Víctor Pimentel, Latin American Genomic Surveillance Arboviral Network, Edward C. Holmes, Tulio de Oliveira, José Lourenço  & Luiz Carlos Junior Alcantara 

[— Show fewer authors](#)

Nature Communications **12**, Article number: 2296 (2021) | [Cite this article](#)

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22607-0>

Participei como monitora das duas semanas de curso teórico e prático sobre vigilância genômica de arbovírus num hotel em Belo Horizonte para trabalhadores de saúde pública, alunos de pós-graduação e pesquisadores que resultaram neste artigo. Contribuí com a coleta e análise de dados. Também participei da escrita e revisão do artigo.

11.2.8. Increased interregional virus exchange and
 nucleotide diversity outline the expansion of
 chikungunya virus in Brazil

Article | [Open access](#) | Published: 21 July 2023

Increased interregional virus exchange and nucleotide diversity outline the expansion of chikungunya virus in Brazil

[Joilson Xavier](#), [Luiz Carlos Junior Alcantara](#) , [Vagner Fonseca](#), [Mauricio Lima](#), [Emerson Castro](#), [Hegger Fritsch](#), [Carla Oliveira](#), [Natalia Guimarães](#), [Talita Adelino](#), [Mariane Evaristo](#), [Evandra S. Rodrigues](#), [Elaine Vieira Santos](#), [Debora de La-Roque](#), [Laise de Moraes](#), [Stephane Tosta](#), [Adelino Neto](#), [Alexander Rosewell](#), [Ana Flavia Mendonça](#), [Anderson Leite](#), [Andreza Vasconcelos](#), [Arabela L. Silva de Mello](#), [Bergson Vasconcelos](#), [Camila A. Montalbano](#), [Camila Zanluca](#), ... [Marta Giovanetti](#)  [+ Show authors](#)

[Nature Communications](#) **14**, Article number: 4413 (2023) | [Cite this article](#)

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40099-y>

Participei da geração de sequências genômicas obtidas para esse artigo e também da revisão.

11.2.9. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil

[nature](#) > [nature microbiology](#) > [analyses](#) > article

Analysis | [Open access](#) | Published: 18 August 2022

Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil

[Marta Giovanetti](#), [Svetoslav Nanev Slavov](#), [Vagner Fonseca](#), [Eduan Wilkinson](#), [Houriiyah Tegally](#), [José Salvatore Leister Patané](#), [Vincent Louis Viala](#), [Emmanuel James San](#), [Evandra Strazza Rodrigues](#), [Elaine Vieira Santos](#), [Flavia Aburjaile](#), [Joilson Xavier](#), [Hegger Fritsch](#), [Talita Emile Ribeiro Adelino](#), [Felicidade Pereira](#), [Arabela Leal](#), [Felipe Campos de Melo Iani](#), [Glauco de Carvalho Pereira](#), [Cynthia Vazquez](#), [Gladys Mercedes Estigarribia Sanabria](#), [Elaine Cristina de Oliveira](#), [Luiz Demarchi](#), [Julio Croda](#), [Rafael dos Santos Bezerra](#), [Loyze Paola Oliveira de Lima](#), [Antonio Jorge Martins](#), [Claudia Renata dos Santos Barros](#), [Elaine Cristina Marqueze](#), [Jardelina de Souza Todao Bernardino](#), [Debora Botequiao Moretti](#), [Ricardo Augusto Brassaloti](#), [Raquel de Lello Rocha Campos Cassano](#), [Pilar Drummond Sampaio Corrêa Mariani](#), [João Paulo Kitajima](#), [Bibiana Santos](#), [Rodrigo Proto-Siqueira](#), [Vladimir Vicente Cantarelli](#), [Stephane Tosta](#), [Vanessa Brandão Nardy](#), [Luciana Reboredo de Oliveira da Silva](#), [Marcela Kelly Astete Gómez](#), [Jaqueline Gomes](#)

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01191-z>

Realizei triagem molecular e participei da geração dados genômicos do SARS-CoV-2 das amostras provenientes do LACEN-BA.

11.2.10. Dynamics and Determinants of SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Symptomatic Individuals Attending Healthcare Centers during 2020 in Bahia, Brazil



viruses



Article

Dynamics and Determinants of SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Symptomatic Individuals Attending Healthcare Centers during 2020 in Bahia, Brazil

Felicidade Mota Pereira ¹ , Aline Salomão de Araujo ¹, Ana Catarina Martins Reis ¹, Anadilton Santos da Hora ¹, Francesco Pinotti ², Robert S. Paton ², Camylla Vilas Boas Figueiredo ¹, Caroline Lopes Damasceno ¹, Daiana Carlos dos Santos ¹, Daniele Souza de Santana ¹, Danielle Freitas Sales ¹, Evelyn Ariana Andrade Brandão ¹, Everton da Silva Batista ¹, Fulvia Soares Campos de Sousa ¹, Gabriela Santana Menezes ¹, Jackeline Silveira dos Santos ¹, Jaqueline Gomes Lima ¹, Jean Tadeu Brito ¹, Lenisa Dandara dos Santos ¹, Luciana Reboredo ¹, Maiara Santana Santos ¹, Marcela Kelly Astete Gomez ¹ , Marcia Freitas da Cruz ¹, Mariana Rosa Ampuero ¹, Mariele Guerra Lemos da Silva ¹, Mariza S. da Paixão Melo ¹, Marta Ferreira da Silva ¹, Nadja de Jesus Gonçalves dos Santos ¹, Núbia de Souza Pessoa ¹, Ramile Silva de Araujo ¹, Taiane de Macedo Godim ¹, Stephane Fraga de Oliveira Tosta ³, Vanessa Brandão Nardy ¹, Elaine Cristina Faria ¹, Breno Frederico de Carvalho Dominguez Souza ¹, Jessica Laís Almeida dos Santos ¹, Paul Wikramaratna ⁴, Marta Giovanetti ^{5,6} , Luiz Carlos Junior Alcântara ^{5,*} , José Lourenço ^{7,*} and Arabela Leal e Silva de Mello ¹

DOI: <https://doi.org/10.3390/v14071549>

Participei da coleta, curadoria e geração de dados, principalmente os relacionados as informações presentes nas fichas físicas dos pacientes.

11.2.11. Phylogenetic Reconstructions Reveal the Circulation of a Novel Dengue Virus-1V Clade and the Persistence of a Dengue Virus-2 III Genotype in Northeast Brazil



viruses



Article

Phylogenetic Reconstructions Reveal the Circulation of a Novel Dengue Virus-1V Clade and the Persistence of a Dengue Virus-2 III Genotype in Northeast Brazil

Hegger Fritsch ^{1,†} , Keldenn Moreno ^{1,†} , Italo Andrade Barbosa Lima ^{2,†}, Cleiton Silva Santos ², Bernardo Gratival Gouvea Costa ², Breno Lima de Almeida ², Ronald Alves dos Santos ², Marcos Vinicius Lima de Oliveira Francisco ² , Maria Paula Souza Sampaio ², Maricelia Maia de Lima ^{3,4} , Felicidade Mota Pereira ⁵ , Vagner Fonseca ⁶ , **Stephane Tosta** ¹, Joilson Xavier ¹ , Carla de Oliveira ⁷ , Talita Adelino ⁸, Arabela Leal e Silva de Mello ⁴, Tiago Gräf ⁹ , Luiz Carlos Junior Alcantara ^{10,*}, Marta Giovanetti ^{10,11} and Isadora Cristina de Siqueira ^{2,*}

DOI: <https://doi.org/10.3390/v15051073>

Realizei triagem molecular e participei da geração dados genômicos do SARS-CoV-2.

11.3. Capítulo de livro

11.3.1. Chapter 3 - Classification of Zika virus sequences with respect to their species and subspecies



Zika Virus Impact, Diagnosis, Control, and Models

Volume 2: The Neuroscience of Zika

2021, Pages 29-37



Chapter 3 - Classification of Zika virus sequences with respect to their species and subspecies

Joilson Xavier ^a, **Stephane Tosta** ^a, Talita Adelino ^{a b}, Vagner Fonseca ^{a c}, Marta Giovanetti ^{a d}, Luiz Carlos Junior Alcantara ^{a d}

^a Department of Genetics, Ecology and Evolution, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Central Laboratory of Public Health of Minas Gerais, Ezequiel Dias Foundation, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Kwazulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), Department of Virology, National Health Laboratory Service (NHLS), University of KwaZulu-Natal—Nelson R. Mandela School of Medicine, Berea, Durban, South Africa

^d Oswaldo Cruz Institute (IOC), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820267-8.00003-0>

Contribuí com a escrita e revisão do capítulo.

11.4. Boletins epidemiológicos

Editorial Boletim Informativo LACEN/BA – EDIÇÃO 01 – 12.01.2021

Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde (SUvisa)

Rívia Barros

Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz (LACEN/BA)

Arabela Leal e Silva de Mello

Coordenação de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica (CLAVEP)

Coordenadora Técnica:

Felicidade Mota Pereira

Equipe Técnica:

Vanessa Brandão Nardy

Breno F. de C. Dominguez Souza

Luciana Reboredo de Oliveira da Silva

Patrícia Cajado Bastos Sampaio

Stephane Fraga de Oliveira Tosta

Análise dos dados:

Marta Giovanetti

Vagner Fonseca

Luiz Carlos Junior Alcantara

Edição:

Mariana Nossa Aragão

- Boletim Informativo LACEN/BA – Relatório do resultado final referente ao ano de 2021 do sequenciamento de nova geração das amostras de SARS-CoV-2 positivas realizado no Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz – LACEN/BA.

Edição 01 a Edição 13

- Boletim Informativo LACEN/BA – Relatório dos resultados parciais referente ao sequenciamento de nova geração das amostras de SARS-CoV-2 positivas realizado no Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz – LACEN/BA.

Edição nº 1/2022 a Edição nº 2/2022

- Boletim Informativo LACEN/BA – Relatório da vigilância laboratorial das arboviroses urbanas realizada no Laboratório Central de Saúde Pública Profº Gonçalo Moniz (LACEN/BA) e demais laboratórios da Rede Estadual de Laboratórios de Saúde Pública (RELSP) até a SE 19/2022.

Edição nº 1/2022

Disponíveis em: <https://www.saude.ba.gov.br/suvisa/lacen/boletins/>