

Análise temporal e distribuição espacial de variantes de SARS-CoV-2

Temporal Analysis and Spatial Distribution of SARS-CoV-2 Variants

Analyse Temporelle et Répartition Spatiale des Variants du SARS-CoV-2

Rômulo Pessoa-e-Silva¹ , Francisco de Assis da Silva Santos² , Marcelo Henrique Santos Paiva² , Matheus Filgueira Bezerra² , Joelson Germano Crispim³ , Michelle Melgarejo da Rosa⁴ , Moacyr Jesus de Melo Rego⁴ , Maíra Galdino da Rocha Pitta⁴ , Michelly Cristiny Pereira⁴  Autor correspondente / Corresponding author / Auteur correspondant: michelly.pereira@ufpe.br

(1) Pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco Recife, Brasil.

(2) Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães / FIOCRUZ (PE), Universidade Federal de Pernambuco Recife, Brasil.

(3) Pós-doutorando em Inovação Terapêutica, bolsista BFP - FACEPE, Pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

(4) Professor Adjunto do Departamento Bioquímica, pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Inovação terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Resumo

Objetivo: Analisar a dinâmica temporal das variantes de SARS-CoV-2 em Caruaru, Pernambuco, entre junho de 2020 e julho de 2022, e correlacionar com dados de cobertura vacinal, óbitos e casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). **Métodos:** Foram identificadas 722 amostras positivas para SARS-CoV-2. Dados de cobertura vacinal, mortalidade e SRAG foram coletados do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e da Secretaria de Saúde de Caruaru. **Resultados:** A Linhagem B foi a mais prevalente no início da pandemia, seguida pelas VOCs Gama, Delta e Ómicron (também conhecida como linhagem B.1.1.529). A cobertura vacinal foi associada à diminuição do número de infecções e óbitos, especialmente após a introdução da segunda dose e das doses de reforço. A variante Ómicron causou um aumento nos casos de SRAG e óbitos, mas de forma menos intensa do que as variantes anteriores. **Conclusão:** A vigilância genômica do SARS-CoV-2 é crucial para o monitoramento da pandemia e para a tomada de decisões em saúde pública. A vacinação é uma ferramenta essencial para o controle da COVID-19, mesmo com o surgimento de novas variantes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, variantes, COVID-19, vacinação.

Abstract

Objective: This study aimed to analyze the temporal dynamics of SARS-CoV-2 variants in the municipality of Caruaru (Pernambuco, Brazil) from June 2020 to July 2022, correlating genomic data with vaccination coverage, mortality, and severe acute respiratory syndrome (SARS) cases. **Methods:** A total of 722 SARS-CoV-2 positive samples were sequenced. Data on vaccination coverage, deaths, and SARS cases were collected from the National Immunization Program

(PNI) and the Caruaru Municipal Health Department. Results: Lineage B was the most prevalent at the beginning of the pandemic, followed by the variants of concern (VOCs) Gamma, Delta, and Omicron (lineage B.1.1.529). A significant correlation was observed between increased vaccination coverage and a reduction in infection and death rates, particularly after the introduction of the second dose and booster doses. Although the Omicron variant led to a rise in SARS cases and deaths, its impact was less severe than that of previous VOCs. Conclusion: Continuous genomic surveillance of SARS-CoV-2 is essential for effective pandemic monitoring and for guiding public health decisions. Vaccination remains a key strategy for controlling COVID-19, even in the context of emerging new variants.

Keywords: SARS-CoV-2, variants, COVID-19, vaccination.

Résumé

Objectif: Cette étude vise à analyser la dynamique temporelle des variants du SARS-CoV-2 dans la municipalité de Caruaru (Pernambouc, Brésil) entre juin 2020 et juillet 2022, en corrélant les données génomiques avec les taux de couverture vaccinale, la mortalité et les cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). **Méthodes:** Un total de 722 échantillons positifs pour le SARS-CoV-2 ont été séquencés. Les données relatives à la couverture vaccinale, aux décès et aux cas de SRAS ont été obtenues auprès du Programme National d'Immunisation (PNI) et de la Secrétaire Municipale de la Santé de Caruaru. **Résultats:** Le lignage B a été prédominant au début de la pandémie, suivi par les variants préoccupants (VOCs) Gamma, Delta et Omicron (lignage B.1.1.529). Une corrélation significative a été observée entre l'augmentation de la couverture vaccinale et la réduction des cas d'infection et de mortalité, en particulier après

l'administration de la deuxième dose et des doses de rappel. Bien que le variant Omicron ait entraîné une nouvelle vague de cas de SRAS et de décès, son impact a été moins sévère comparativement aux VOCs précédents. Conclusion: La surveillance génomique continue du SARS-CoV-2 s'avère indispensable pour orienter les mesures de santé publique. La vaccination reste une stratégie centrale pour le contrôle de la pandémie de COVID-19, même face à l'émergence de nouveaux variants.

Mots-clés: SARS-CoV-2, variants, COVID-19, vaccination.

Introdução

Desde o início da pandemia da COVID-19, o mundo se mantém em constante alerta para a possibilidade do surgimento de novas variantes e subvariantes de SARS-CoV-2 que possam apresentar características como maior transmissibilidade, maior virulência, ou resistência às vacinas disponíveis. Após o ano de 2022 e até a presente data, os casos registrados a nível global são causados por linhagens descendentes da Ómicron, como por exemplo a BA.4, BA.5 e a EG.5 (Éris), classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como variantes de interesse (*Variants of Interest* - VOIs), e todas detetada no Brasil. Em Pernambuco, assim como em outros estados do Brasil, ocorre a vigilância genômica de SARS-CoV-2, a partir da qual vem sendo possível a obtenção de informações cruciais, como a dinâmica temporal da entrada de novas variantes e subvariantes no estado, e a correlação com os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e óbitos. A partir de uma iniciativa pioneira em Pernambuco, a Prefeitura do Município de Caruaru promoveu a execução, em parceria com o Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica – Suely Galdino (NUPIT-SG) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), da caracterização das variantes de SARS-CoV-2 de amostras provenientes de pacientes residentes no município. Caruaru foi o primeiro e único município do Agreste/Sertão de Pernambuco que, até o momento, investiu em insumos e em recursos humanos para executar especificamente a determinação das variantes do novo coronavírus. Caruaru está a 134 km da capital, é um dos centros econômicos mais importantes do Agreste pernambucano. Possui 378 mil habitantes, a 4ª cidade mais populosa do estado. O município já confirmou aproximadamente 65,6 mil casos de COVID-19 desde

o início da pandemia, com 780 óbitos registrados até 21 de agosto de 2023 [1].

É bem conhecido que a mudança do perfil epidemiológico da COVID-19 pode impactar diretamente no número de internações e óbitos. Assim, faz-se necessária a continuidade desta análise, com a devolutiva imediata para a população, empregando ferramentas já padronizadas e de confiabilidade. Além disso, é fundamental que os dados obtidos durante o período de vigilância sejam compilados, analisados, e a partir disto se trace o perfil de mudanças das variantes e subvariantes ao longo do tempo no município, para que a partir disto sejam delineadas estratégias de controle e profiláticas mais eficazes. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise temporal, bem como da filogenética das variantes de SARS-CoV-2, a partir de pacientes atendidos nos centros de testagem do município de Caruaru, entre junho de 2020 e julho de 2022, e correlacionar com dados de cobertura vacinal, óbitos e casos de SRAG.

Materiais e Métodos

Um total de 8.415 amostras de secreção nasofaríngea, coletadas por meio de *swab*, provenientes do município de Caruaru foram enviadas ao NUPIT-SG para a detecção molecular do SARS-CoV-2 por RT-qPCR. A detecção foi realizada de acordo com o kit: *Molecular SARS-CoV-2 (E/RP) (Bio-Manguinhos/Fiocruz)*, ou *GoTaq® Probe 1-Step RT-qPCR System (Promega)* acrescidos das sondas *2019-nCoV_N1/N2/RP CDC (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA, USA)*. Do total de amostras, 2.515 (29,89%) foram positivas, 5.822 (69,18%) foram negativas, e 78 (0,93%) foram inconclusivas (isto é, não amplificação do controle endógeno e/ou amplificação de apenas um alvo nos ensaios multiplex PCR).

Dentre as amostras positivas, foram selecionadas 722 (28,71%) para a identificação de variantes que circulavam no município, de maneira que fossem incluídas amostras de todos os meses do período de estudo. Duas ferramentas foram utilizadas: sequenciamento genômico, no qual, foram considerados apenas as amostras cujo ciclo *Threshold* (Ct) ficou igual ou abaixo de 26, e inferência de variantes de preocupação (*Variants of Concern* - VOCs), por RT-qPCR, para apenas amostras em que os valores de Ct variaram entre 26 e 30. A extração do RNA viral foi realizada por um protocolo rápido, baseado em lise viral simples (adaptado, segundo Pessoa-e-Silva et al. [2], ou pelo

kit *Maxwell® RSC Viral Total Nucleic Acid*, utilizando o *Maxwell RSC 48 Instrument extraction robot (Promega, Madison, WI, USA)*, de acordo com as recomendações do fabricante. O sequenciamento genômico e a montagem das sequências genômicas foram realizados de acordo com o descrito por Machado et al. [3]. Para a inferência por RT-qPCR, um painel de *primers* e sondas capaz de detectar mutações específicas de diferentes VOCs foi empregado: Gama (P.1 – S.K417T. AAG.ACG), Delta (B.1.617.2 – S.P681R.CCT.CGT) e Ómicron (B.1.1.529 – S.G339D. GGT_GAT). Os *primers* e sondas, necessários para estas análises, bem como os kits, *TaqPath™ 1-Step RT-qPCR Master Mix*, foram adquiridos da *Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA)*. Os ensaios foram realizados no equipamento *QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System* de 96 poços (*Applied Biosystems®, Foster City, USA*).

Adicionalmente, foram coletadas informações acerca da cobertura vacinal contra a COVID-19, bem como sobre a mortalidade e os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) do município de Caruaru, compreendendo o período de junho de 2020 a julho de 2022. Estas informações foram adquiridas em outubro de 2022, a partir do banco de dados do Programa Nacional de Imunizações (PNI), e através de parceria com a Secretaria de Saúde de Caruaru.

Resultados e discussão

Os resultados das identificações das variantes apresentaram 240 Linhagem B (33,24%), 153 Gama (21,19%), 65 Delta (9%), e 264 Ómicron (36,57%). A primeira amostra caracterizada foi processada em 24 de junho de 2020. A última amostra da Linhagem B foi detetada em 29 de maio de 2021, ou seja, 11 meses depois, aproximadamente. A primeira amostra caracterizada como Gama foi detetada em 03 de fevereiro de 2021, 115 dias antes da última detecção da Linhagem B. A VOC Gama foi detetada até o dia 08 de outubro de 2021, aproximadamente oito meses depois da primeira detecção. A VOC Delta foi inicialmente detetada em 03 de setembro de 2021, e em 6 de janeiro de 2022, apenas quatro meses depois, houve a última detecção da variante Delta dentre as amostras investigadas. Em 13 de janeiro de 2022, houve a primeira detecção da VOC Ómicron, a qual foi detetada até a última amostra investigada, em julho de 2022 (Figura 1). Nos meses de janeiro de 2021, abril e maio de 2022 não foram obtidas amostras positivas, ou com valores de *Ct* inferiores a 30, provenientes do município de Caruaru.

Na Figura 1, observa-se uma diminuição do número de infecções e óbitos com o aumento da cobertura vacinal (Figura 1 A e B), assim como foi observado em diversas cidades ao redor do mundo [4–6]. A redução foi mais acentuada entre agosto e outubro de 2021, momento este coincidente também com a transição da VOC Gama para a VOC Delta (Figura 1 C). É importante frisar que a variante Delta foi considerada tão virulenta quanto a variante Gama, e ainda mais transmissível [7–11]. Entretanto, a ampliação da vacinação, com o início da segunda dose, atrelada à imunidade adquirida a partir de infecções anteriores causadas por outras variantes levaram a uma redução significativa dos casos graves de COVID-19 na região. Ainda que não tenham sido detetados casos positivos dentre as amostras enviadas ao NUPIT-SG em janeiro de 2021 (Figura 1 C), acreditamos que o segundo pico de SRAG e óbitos (detetado neste mês) foi provocado pelo surgimento da variante Gama no município, VOC responsável pelo maior número de óbitos no Brasil [12–17].

Na Figura 1 também é possível verificar que, com a chegada da VOC Ómicron, os números de casos graves e óbitos voltaram a subir em Caruaru (janeiro a março de 2022), mesmo com o grande aumento da cobertura vacinal, que já contava com uma parcela da população vacinada com doses de reforço. Estes aumentos foram associados à elevada transmissibilidade da variante Ómicron, ainda maior que a verificada para a VOC Delta. Contudo, o aumento dos casos de SRAG e óbitos foram claramente mais discretos em relação a outros momentos da pandemia, como por exemplo em relação ao início, com a Linhagem B, e ao surgimento da variante Gama (Figura 1 B). De acordo com alguns estudos, os casos de COVID-19 provocados pela variante Ómicron costumam ser mais brandos quando comparados aos casos que envolvem as variantes Gama e Delta [15,18]. Porém, não há como afirmar categoricamente se isto é consequência direta da alta adesão da população à vacinação, se está associado a algo referente a virulência da variante em si, se houve uma modificação significativa no manejo clínico/terapêutico dos pacientes, se é devido a uma imunidade preexistente adquirida após infecção por outras variantes, ou se é uma combinação destes fatores. O que fica claro, a partir não só dos dados obtidos deste estudo, mas também a partir do que tem sido noticiado e publicado mundialmente, é que indivíduos vacinados possuem menos risco de morte, quando comparado aos não vacinados [14,19].

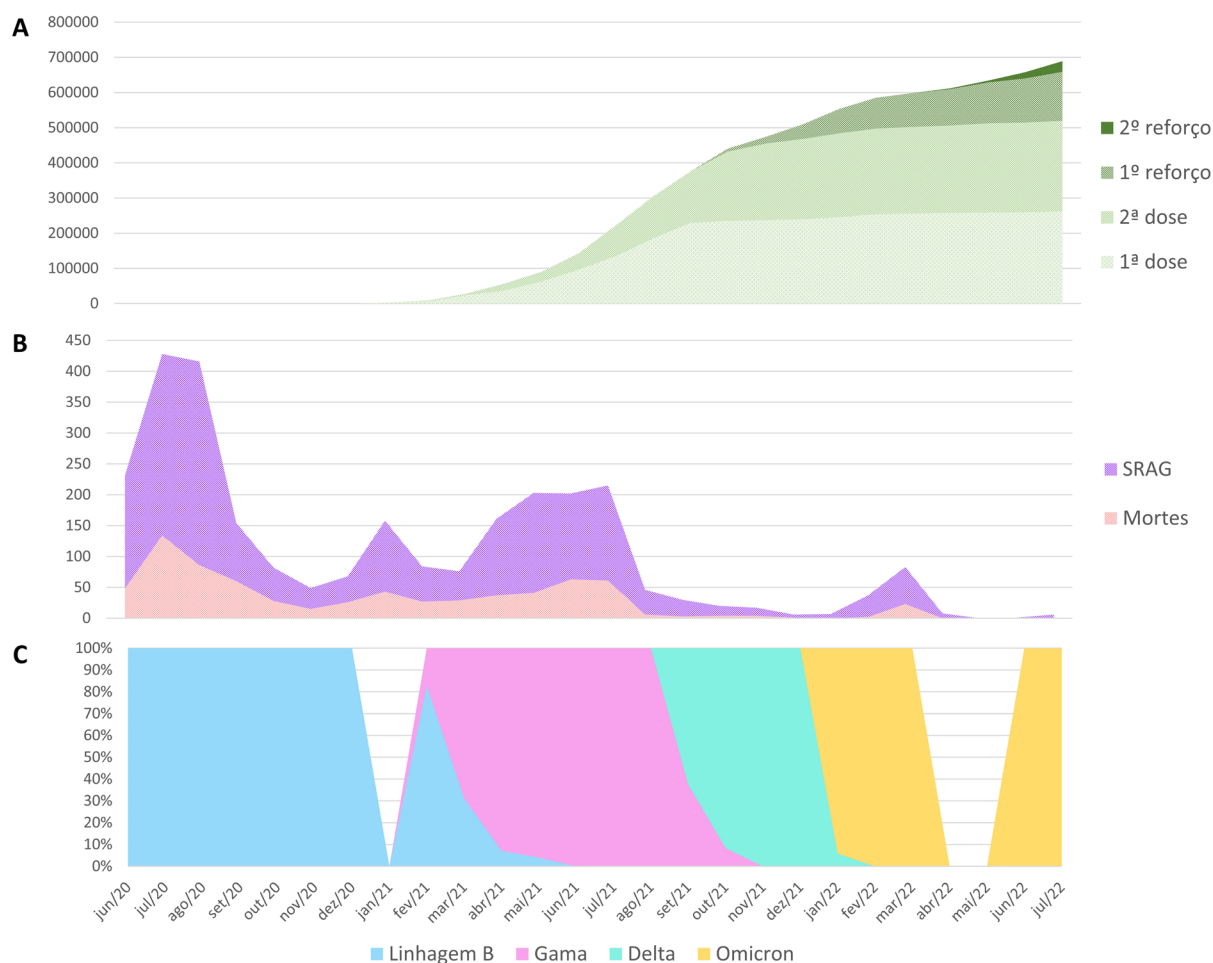


Figura 1: Variantes de SARS-CoV-2 versus casos graves de COVID-19 e cobertura vacinal no município de Caruaru-PE

A - Cobertura vacinal contra a COVID-19 em Caruaru estratificada por doses administradas. B - Quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e óbitos causados pela COVID-19 em Caruaru, entre junho de 2020 e julho de 2022. C - Caracterização de variantes de SARS-CoV-2 realizadas a partir de amostras de pacientes residentes no município de Caruaru-PE, entre junho de 2020 e julho de 2022.

Das detecções das variantes realizadas, cujo resultado foi a identificação da variante de preocupação (VOC) Ómicron, 90 foram realizadas a partir de sequenciamento genômico, dessa forma sendo possível discriminar entre as subvariantes da Ómicron. Do mês de janeiro a março de 2022, apenas a subvariante BA.1 foi detetada. Em abril e maio de 2022 não foram detetadas amostras positivas dentre as enviadas ao NUPIT-SG. Em junho de 2022, três subvariantes de Ómicron foram detetadas: BA.2 (22,22%), BA.4 (38,89%) e BA.5 (38,89%). Em julho, apenas a BA.4 (78,57%) e a BA.5 (21,43%) foram detetadas. Apesar do surgimento destas subvariantes, os casos de SRAG, bem como óbitos registados neste período foram praticamente nulos (Figura 1 C). Até abril de 2022, mais de 612 mil doses da vacina anti-COVID-19 já haviam sido administradas nos cidadãos de Caruaru (incluindo mais de 106 mil doses de reforço), e este dado ajuda a entender, ao menos em parte, o porquê das novas subvariantes não terem trazido ao município agravamentos da COVID-19 em números significativos, além de

nenhum óbito durante quatro meses.

A partir dos dados obtidos ficou claro que cada variante apresentou um comportamento epidemiológico distinto no município, como por exemplo tempos de circulação diferentes, e, baseado nos números de complicações respiratórias e óbitos registados, gravidades dessemelhantes. Este quadro complexo e multifatorial que envolve as variantes de SARS-CoV-2 e a saúde pública torna o processo de desenvolvimento de estratégias profiláticas e de contenção dos casos de COVID-19 frente a uma nova variante ou subvariante mais virulenta e/ou transmissível mais desafiador. Já que não há padrões que se repetem, torna-se difícil a elaboração, por parte dos Representantes do Poder Público e dos Gestores da Saúde, de um plano eficaz baseado em um cenário anterior, que já ocorreu. Contudo, esta análise de padrões das variantes que já circularam é importante para que fique claro que a campanha massiva de vacinação pode continuar sendo uma excelente estratégia para o controle da disseminação e dos casos graves da COVID-19.

O monitoramento epidemiológico de variantes tem se mostrado cada vez mais relevante, e esta caracterização em indivíduos infetados pode ser correlacionada com a sua clínica, bem como com o fato de ter tomado ou não o imunizante contra a COVID-19, e assim investigar padrões de gravidade da doença e efetividade de vacinas, de maneira a estabelecer medidas preventivas mais condizentes à situação da pandemia na região. O surgimento da variante Ômicron, bem como as suas subvariantes acende o alerta de que este trabalho de monitoramento deve ser continuado, não só em Caruaru, mas em outros municípios brasileiros, e assim ao detectar a circulação destas variantes os órgãos públicos possam tomar medidas cabíveis para diminuir sua circulação, como estabelecer as medidas de necessárias: redução de número de pessoas em locais públicos, isolamento social, dentre outras, a fim de evitar uma maior disseminação do vírus.

Considerações Finais

O monitoramento epidemiológico de variantes tem se mostrado cada vez mais relevante, o surgimento da variante Ômicron, bem como as suas subvariantes acende o alerta de que este trabalho de monitoramento deve ser continuado, não só em Caruaru, mas em outros municípios brasileiros, e assim estabelecer as medidas restritivas necessárias, a fim de evitar uma maior disseminação do vírus.

Financiamento

Este projeto obteve o financiamento da Prefeitura de Caruaru (Convênio nº 13/21 FADE/UFPE/PREFEITURA DE CARUARU e CONVÊNIO FADE/UFPE/PREFEITURA DE CARUARU – PROCESSO: 23076.067808/2021-26), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/RTR/PRPq/REDE COVID-19 – 27968; e UFMG/REITORIA/PRPq/Laboratórios de Campanha – 29334), Fundação de Apoio ao Desenvolvimento da UFPE - FADE), and the Associação Municipalista de Pernambuco (AMUPE).

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

Bibliografia

1. Covid-19: boletim semanal da Secretaria de Saúde – 15/08/2023 a 21/08/2023 | Prefeitura de Caruaru - PE n.d. <https://caruaru.pe.gov.br/covid-19-boletim-semanal-da-secretaria-de-saude-15-08-2023-a-21-08-2023/> (accessed July 18, 2024).
2. Pessoa-e-Silva R, Oliveira PSSD, Gonçalves SMC, Guarines KM, Carvalho LVDN, Correia MAB, et al. Enhanced rapid commercial DNA extraction kit for the molecular detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Easy adaptation to current protocols. *Rev Soc Bras Med Trop* 2021;54:e0270-2021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0270-2021>.
3. Machado LC, Dezordi FZ, De Lima GB, De Lima RE, Silva LCA, Pereira LDM, et al. Spatiotemporal transmission of SARS-CoV-2 lineages during 2020-2021 in Pernambuco - Brazil 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.25.23284831>.
4. Costa VA da, Crispim J, Pereira MC, Rêgo MJB de M, Pitta MG da R, Rosa MM da. COVID-19: Dados epidemiológicos e medidas de saúde pública em Pernambuco. *Inova Saúde* 2024;14:182–90.
5. Park HJ, Gonsalves GS, Tan ST, Kelly JD, Rutherford GW, Wachter RM, et al. Comparing frequency of booster vaccination to prevent severe COVID-19 by risk group in the United States. *Nat Commun* 2024;15:1883. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45549-9>.
6. Yeh Y-P, Lin T-Y, Yao Y-C, Hsu C-Y, Yen AM-F, Chen SL-S, et al. New insights into three trajectories of omicron-related all-cause death reduced by COVID-19 booster vaccination. *Journal of Infection and Public Health* 2024;17:735–40. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.006>.
7. Aguayo-Acosta A, Oyervides-Muñoz MA, Rodríguez-Aguillón KO, Ovalle-Carcano A, Romero-Castillo KD, Robles-Zamora A, et al. Omicron and Delta variant prevalence detection and identification during the fourth COVID-19 wave in Mexico using wastewater-based epidemiology. *IJID Regions* 2024;10:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.11.005>.
8. He X, He C, Hong W, Zhang K, Wei X. The challenges of COVID-19 Delta variant: Prevention and vaccine development. *MedComm* 2021;2:846–54. <https://doi.org/10.1002/mco2.95>.
9. O'Dowd A. Covid-19: Cases of delta variant rise by 79%, but rate of growth slows. *BMJ* 2021;n1596. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1596>.
10. Singh P, Anand A, Rana S, Kumar A, Goel P, Kumar S, et al. Impact of COVID-19 vaccination: a global perspective. *Front Public Health* 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1272961>.
11. Wei SC, Freeman D, Himschoot A, Clarke KEN, Van Dyke ME, Adjemian J, et al. Who Gets Sick From COVID-19? Sociodemographic Correlates of Severe Adult Health Outcomes During Alpha- and Delta-Variant Predominant Periods: September 2020–November 2021. *The Journal of Infectious Diseases* 2024;229:122–32. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad357>.
12. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:2413–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115624>.
13. Candelli M, Pignataro G, Torelli E, Gulli A, Nista EC, Petrucci M, et al. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. *Intern Emerg Med* 2021;16:1849–55. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02702-2>.
14. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:132–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104e2>.
15. Nealon J, Cowling BJ. Omicron severity: milder but not mild. *Lancet* 2022;399:412–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00056-3).
16. Sezen YI, Senoglu S, Karabela SN, Yesilbag Z, Borcak D, Canbolat Unlu E, et al. Risk factors and the impact of vaccination on mortality in COVID-19 patients. *BLL* 2022;123:440–3. https://doi.org/10.4149/BLL_2022_068.
17. Xu S, Huang R, Sy LS, Hong V, Glenn SC, Ryan DS, et al. A safety study evaluating non-COVID-19 mortality risk following COVID-19 vaccination. *Vaccine* 2023;41:844–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.036>.
18. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *The Lancet* 2022;399:437–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4).
19. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet* 2022;399:1303–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7).