

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA**  
**CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**VITÓRIA MARIA OLIVEIRA DE FIGUEIREDO**

**COVID-19: AS VARIANTES DO SARS-CoV-2**

João Pessoa  
2023

**VITÓRIA MARIA OLIVEIRA DE FIGUEIREDO**

**COVID-19: AS VARIANTES DO SARS-CoV-2**

Trabalho Acadêmico de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moreno.

João Pessoa

2023

*[Ficha catalográfica no verso da folha de rosto]*

**Só na versão final**

**VITÓRIA MARIA OLIVEIRA DE FIGUEIREDO**

**COVID-19: AS VARIANTES DO SARS-CoV-2**

Trabalho Acadêmico de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Paraíba.

Data: 06/06/2023.

Resultado: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Marcelo Moreno  
Orientador - UFPB

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Renata dos Santos Almeida  
Examinadora Externa - Ministério da Saúde

---

Prof. Dr. Davi Antas e Silva  
Examinador Interno - UFPB

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Naiara Naiana Dejani  
Suplente - UFPB

João Pessoa  
2023

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico a Deus, meus pais e a todas as vítimas da COVID-19.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, razão da minha existência, Aquele que me amou primeiro e me permitiu concluir a etapa mais desafiadora da minha vida.

Agradeço a minha mãe, Wagna, pelo apoio incondicional de uma vida inteira. Minha inspiração de força e garra. Eu não seria nada sem a sua presença ao meu lado em todas as vezes que pensei em desistir. Nunca existirão palavras que possam descrever o amor imensurável que tenho por você, mamãe. Obrigada por tudo e por tanto. Eu te amo demais.

Agradeço ao meu pai, Ivan, por todas as risadas sinceras que dei com o seu jeito comediante de ser. Obrigada por me acolher como filha e por me permitir chamá-lo de meu pai, papel que o senhor cumpriu e cumpre com maestria. Amo-te infinitamente.

Agradeço a toda a minha família que, direta ou indiretamente, contribuiu para o meu crescimento pessoal. Ao meu irmão, Isaque, por todos os abraços; A minha avó, Maria, minha mãe “com açúcar”, por todos os cafés, roupas, presentes e um amor sem igual; A minha tia, Vilma, pelo cuidado de uma vida toda; A minha prima, Ana, primeiro bebê que eu tive o prazer de cuidar; A minha tia Mazé, Francisco, Natália, Lanúbia e Davi, por todas as tardes de domingo em uma rede na varanda no sítio; vocês têm um lugar no meu coração.

Agradeço ao meu orientador, Professor Marcelo Moreno. Acompanhou-me desde o meu primeiro estágio supervisionado na universidade em plena pandemia. Obrigada pela paciência e por passar seu conhecimento vasto para mim de forma tão didática. Com toda certeza, a virologia tem o melhor representante que poderia existir.

Agradeço a minha “amiga gêmea”, Maria Renatha, companheira fiel nos últimos cinco anos da minha vida. Não há como descrever a gratidão que sinto por ter conhecido uma amiga leal, pessoa extraordinária, rainha do gado... Aquela com quem eu posso chorar e dividir minhas angústias e alegrias. Obrigada por tudo. Pelas rotinas no *shopping*, pela academia falha, comida em Tuga Lanches, literatura de boa qualidade, *Tears for Fears*, e tantas outras coisas que não caberiam nesse trabalho inteiro. Agora estamos saindo juntas da graduação e, assim, permaneceremos sempre. Te amo demais, Poc.

Agradeço a Hillary Batista, pessoa mais incrível que já conheci. Dedicada, amorosa e faz as unhas mais lindas de João Pessoa. Obrigada pelas risadas e, principalmente, pelas conversas

porque tu és uma fábrica de memes. Todo o apoio que você me deu nessa caminhada fez muita diferença. Te amo, queijo coalho.

Agradeço a Jennifer (ou Jennefer, para os íntimos), minha amiga de quase dez anos. Sua presença na minha vida significa a bondade de Deus para comigo. Ter alguém para compartilhar tudo e todas as coisas é o que faz de uma amizade aquilo que ela deve ser, no caso, a nossa. Obrigada pelo apoio incondicional e por todas as noites do pijama com direito a muita vergonha alheia e risadas escandalosas.

Agradeço aos meus amigos: Edjane, Linda, Celinaldo e Eduardo. Cada um de vocês mora no meu coração.

Agradeço aos professores Davi Antas e Silva, Naiara Naiana Dejani e Renata dos Santos Almeida por aceitarem fazer parte dessa banca avaliadora. O trabalho de vocês é excepcional e necessário.

Ademais, agradeço a Universidade Federal da Paraíba, minha casa por cinco anos, onde dei os meus primeiros passos para exercer a profissão que tanto almejo.

Para todos, o meu muito obrigada!

## EPÍGRAFE

*“Mas o perigo dos baobás é tão pouco conhecido, e tão grandes os riscos daqueles que se perdesse num asteróide, que, ao menos uma vez, faço exceção à minha reserva. E digo portanto: “Meninos! Cuidado com os baobás!” Foi para advertir meus amigos de um perigo que há tanto tempo os ameaçava, como a mim, sem que pudéssemos suspeitar, que tanto caprichei naquele desenho. A lição que eu dava valia a pena. Perguntarão, talvez: Por que não há nesse livro outros desenhos tão grandiosos como o desenho dos baobás? A resposta é simples: Tentei, mas não consegui.”*

(Antoine de Saint-Exupéry)

## RESUMO

Com o decorrer da pandemia de COVID-19, declarada pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020, o SARS-CoV-2 demonstrou a habilidade de adquirir mutações que garantiriam sua permanência no meio ambiente. Através de mutações pontuais (*antigenic drift*), principalmente associadas à proteína S (do inglês *spike* = espícula), os coronavírus são capazes de formar partículas virais que escapam do sistema imune do hospedeiro infectado – as variantes. Essas são responsáveis por torná-los mais infecciosos, ao mesmo tempo, mais transmissíveis. Nos últimos quarenta meses de crise sanitária causada pela COVID-19 (*Coronavirus Disease from 2019*), diversas variantes surgiram em diferentes localidades do mundo, cada uma delas possuindo um conjunto de mutações que lhes conferiam características próprias, como por exemplo, a afinidade entre a espícula proteica S (ligante) e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (receptor ECA2). A proteína S é o principal meio de entrada na célula humana. Considerando que a enzima se encontra amplamente distribuída em várias regiões do corpo, o vírus pode ser caracterizado como um vírus pantrópico. Entretanto, com o desenvolvimento e aprimoramento dos imunizantes, mais as reinfeções naturais, uma queda no número de casos foi observada, com consequente flexibilização gradual das medidas restritivas impostas pelos governos mundiais, logo, em 05/05/2023, cerca de três anos depois, a Organização Mundial de Saúde decreta encerrada a emergência sanitária global de COVID-19. Entretanto, vale salientar a importância da permanência dos ciclos de vacinação e o distanciamento social em casos de infecção pelo SARS-CoV-2, pois, as mutações dos coronavírus e geração de novas linhagens e ou variantes se mantêm, e continuarão a ocorrer por um período de tempo indeterminado.

**Palavras-chave:** COVID-19; Mutações; Variantes.

## **ABSTRACT**

Over the course of the COVID-19 pandemic, declared by the World Health Organization in March 2020, SARS-CoV-2 demonstrated the ability to acquire mutations that would guarantee its permanence in the environment. Through punctual mutations (antigenic drift), mainly associated with protein S (Spike = spike). Coronaviruses are capable of forming viral particles that escape the immune system of the infected host – the variants. These are responsible for making them more infectious, at the same time more transmissible. In the last forty months of the COVID-19-derived health crisis, several variants have emerged in different locations around the world, each of them having a set of mutations that gave them their own characteristics, such as, for example, the affinity between the protein spike S (ligand) and Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2 receptor). Protein S is the main means of entry into the human cell. Considering that the enzyme is widely distributed in various regions of the body, the virus can be characterized as a pantropic virus. However, with the development and improvement of immunizations, plus natural reinfections, a drop in the number of cases was observed, with the consequent gradual easing of the restrictive measures imposed by world governments, soon, on 05/05/2023, about three years later, the World Health Organization declares the COVID-19 global health emergency over. However, it is worth noting the importance of continuing vaccination cycles and social distancing in cases of SARS-CoV-2 infection, as mutations of coronaviruses and the generation of new strains and/or variants remain, and will continue to occur for a while indefinitely.

**Key-words:** COVID-19; Mutations; Variants.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Estrutura do coronavírus. Apresenta-se a Glicoproteína S, Proteína de membrana (M), Hemaglutinina esterase (HE) – proteína presente no envelope (E) viral – RNA e Nucleocapsídeo (N).....25
- Figura 2** - Esquema da estrutura da proteína S. Adaptado de Duan *et al* (2020).....26
- Figura 3** – Mecanismo de entrada na célula pelo SARS-CoV-2. O vírus se liga ao receptor ECA2 da célula hospedeira, onde a TMPRSS2 “corta” porções da proteína S que se ligam completamente a membrana, posteriormente, fundindo-as. Adaptado de Duan *et al* (2020).....27
- Figura 4** – Mecanismo de replicação viral. Após liberar o RNA viral no meio citoplasmático, ele segue para a estrutura ribossomal, onde sintetizará as proteínas necessárias através da tradução, posteriormente, sendo maturado e liberado os vírions maduros que infectarão outras células. Adaptado de Duan *et al* (2020).....28
- Figura 5** – Representação esquemática da mutação D614G. Há a substituição do aminoácido apartato (D) pelo aminoácido glicina (G) na posição 614 do genoma. Elaborada pelo autor, 2023.....33
- Figura 6** – Mutações na proteína S da variante Alpha divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....34
- Figura 7** – Mutações na proteína S da variante Beta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....35
- Figura 8** – Mutações na proteína S da variante Gama divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....36
- Figura 9** – Mutações na proteína S da variante Delta divididas por suas regiões: NTD (Domínio

N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....37

**Figura 10** – Mutações na proteína S da variante Epsilon divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....37

**Figura 11** – Mutações na proteína S da variante Eta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....38

**Figura 12** – Mutações na proteína S da variante Iota divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....39

**Figura 13** – Mutações na proteína S da variante Kappa divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....39

**Figura 14** – Mutações na proteína S da variante Lambda divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....40

**Figura 15** – Mutações na proteína S da variante Teta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone (2023).....41

**Figura 16** – Mutações na proteína S da variante Zeta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado

de ViralZone (2023).....41

**Figura 17** – Mutações na proteína S da variante Omicron (linhagem original) divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar). Adaptado de ViralZone

(2023).....42

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Símbolo dos aminoácidos (elaborado pelo autor, 2023).....31

**Tabela 2** – As variantes do SARS-CoV-2 (elaborado pelo autor, 2023).....33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- OC** – *Organ Culture* (Cultura de Órgãos)
- ICTV** - *International Committee on Taxonomy of Viruses* (Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus)
- SARS** - *Severe Acute Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória Aguda Grave)
- CoV** – Coronavírus
- MERS** – *Middle East Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- COVID** – *Corona Virus Disease*
- NCoV-19** – Novo coronavírus 2019
- EPI's** – Equipamentos de Proteção Individual
- RNA** – *Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico)
- ECA2** – *Angiotensin Converting Enzyme 2* (Enzima Conversora de Angiotensina 2)
- RER** – Retículo Endoplasmático Rugoso
- RBD** – Domínio de Ligação ao Receptor
- RBM** – Motivo de Ligação ao Receptor
- TMPRSS2** – *Transmembrane Serine Protease* (Protease Serina Transmembranar)
- NSP** – Proteínas Não Estruturais
- RTC** – Complexo Replicase Transcriptase
- ORF** – Quadro Aberto de Leitura
- PANGO** – Atribuição Filogenética de Surto Global Nomeado
- GISAID** - *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*
- SIG** - *SARS-CoV-2 Interagency Group*
- VOI** – Variante de Interesse
- VOC** – Variante de Preocupação
- VBM** – Variante Sendo Monitorada
- VOHC** – Variante de Alta Consequência
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
2.1 Objetivos gerais.....	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
3.1 Tipo de estudo.....	24
3.2 Etapas.....	24
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
4.1 Proteína S.....	25
4.2 Replicação do SARS-CoV-2.....	26
4.3 Nomenclatura.....	29
4.4 Mutações.....	30
4.5 Classificação das variantes do SARS-CoV-2.....	32
4.6 Variantes do SARS-CoV-2.....	33
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A necessidade de avaliar as variantes que surgiram no decorrer da pandemia pelo novo coronavírus é de extrema relevância para o âmbito social e acadêmico. O presente estudo irá traçar como o desenvolvimento de mutações tornaram possível a geração de cepas altamente patogênicas e como as mesmas afetaram, e ainda afetam, o mecanismo evolutivo do SARS-CoV-2. A pesquisa visa abranger, de modo específico, cada uma das variantes existentes até o presente momento, descrevendo-as de modo a analisar as divergências entre cada uma delas e o seu papel dentro de uma sociedade transformada pelo dito “novo normal”.

A história do coronavírus é datada do ano de 1965, quando os pesquisadores Tyrrell e Bynoe descobriram o vírus B814, o primeiro exemplar do patógeno que foi encontrado no trato respiratório de um paciente que se encontrava com um resfriado comum (Tyrrell e Bynoe, 1965). Após feita a cultura, voluntários humanos foram submetidos a inoculação por meio intranasal, os quais, posteriormente, desenvolveram o resfriado de forma significativa. Concomitante com esta descoberta, Hamre e Procknow, cultivaram um vírus a partir de amostras coletadas de estudantes de medicina que estavam acometidos de um resfriado. A cepa viral isolada foi denominada por eles de 229E. Ambos agentes virais apresentavam padrões de semelhança, sendo uma das características a sensibilidade ao éter (Hamre e Procknow, 1966), uma função orgânica oxigenada que em contato com o envelope do vírus o inativa (Tyrrell et al., 1975; Hobson, D. e Schild, GC., 1960; Hitchcock, G. e Tyrrell, DA., 1960; Reilly et al., 1961; Selivanov, 2022). Foram encontradas, no ano de 1967, diversas outras cepas de agentes virais com sensibilidade ao éter - chamados de vírus “OC” por serem cultivados em cultura de órgãos (*Organ Culture*) - no estudo de McIntosh et al., (1967) o qual utilizou técnica semelhante à de Tyrrell e Bynoe, analisando os órgãos traqueais humano (Kahn e McIntosh, 2005).

Neste período, a pesquisadora June Almeida, a pedido do cientista David Tyrrell, fez diversas visualizações através da microscopia eletrônica a partir de culturas de órgãos infectados com o vírus B814. Almeida foi a primeira cientista a identificar o coronavírus humano, descrevendo o patógeno como um possível análogo ao vírus influenza, porém, haviam algumas características que o diferenciavam do mesmo, sendo uma delas a presença de uma “coroa” (Henry, 2020; Gozzo, 2020). As partículas observadas em torno de 80 a 150 nm eram revestidas

por uma bicamada lipídica e recobertas por pequenas protuberâncias, características análogas aos exemplares 229E e os vírus OC dos estudos devidamente citados (Almeida e Tyrrell, 1967). Com as diversas semelhanças morfológicas encontradas, um novo grupo do vírus surgia, denominado ‘coronavírus’ devido a aparência de suas projeções na superfície de membrana (Kahn e McIntosh, 2005).

Os estudos epidemiológicos que sucederam a descoberta desse novo agente viral demonstraram que haviam muitas outras cepas dentro do gênero coronavírus (Bradburne A.F. e Somerset B.A., 1972; Monto, 1974). Isso pôde ser corroborado através das pesquisas e das inoculações feitas em voluntários que mostraram a relação entre os vírus e doenças respiratórias de baixa patogenicidade, mas, simultaneamente associado a ampliar casos de asma e bronquite crônica (Kahn e McIntosh, 2005; McIntosh et al., 1973; Chanock et al., 1962; Falsey et al., 1997).

Os coronavírus pertencem a subfamília *Coronavirinae* da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales*, agrupados pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV, 2023). São divididos em quatro gêneros - *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* – baseados em sua filogenia e morfologia genômica (Duarte, 2020). O alfa e o betacoronavírus infectam exclusivamente mamíferos causando doenças do trato respiratório inferior. Os vírus do gênero *Gamma* e *Delta* também contaminam mamíferos, mas, possuem a capacidade de infectar outros animais, como as aves e peixes (Manzini et al., 2021). Fundamentando-se no banco de dados de sequências genômicas atuais, todos os coronavírus humanos têm origem animal (Cui et al., 2018), o que facilita a contaminação devido a proximidade da nossa espécie com outros animais tanto para domesticação (Oliveira e Iguti, 2010) quanto para alimentação.

Os coronavírus não eram considerados altamente patogênicos para os humanos até que houve o primeiro grande surto envolvendo um agente viral deste gênero nos anos de 2002/2003, (Drosten et al., 2003; Ksiazek et al., 2003; Poutanen et al., 2003; Matthay et al., 2012; Esteves, 2020). A partícula viral foi responsável por iniciar um surto de pneumonia na província de Guangdong, sul da China. No final do mês de fevereiro de 2003, a enfermidade já havia se espalhado para regiões do país chinês, logo depois, espalhando-se para Europa, América do Norte e outros países asiáticos devido a sua alta transmissibilidade (Zhong et al., 2003; Peng et al., 2003). O número de casos ultrapassou os 8.096 com 774 óbitos (OMS, 2015; Rabaan et al.,

2020; Rosa et al., 2022). Na ocasião, a doença foi intitulada de SARS (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), Síndrome Respiratória Aguda Grave, responsável pela primeira pandemia do século XXI, ocorrendo no sudeste da Ásia, Europa e América do Norte, sendo necessário um alerta global, posteriormente, emitido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no dia 13 de março de 2003 (Zhong et al., 2003; Lee et al., 2003; Guan et al., 2004).

Na pandemia causada pelo SARS-CoV, uma parte significativa de pacientes se expuseram a animais antes de desenvolverem a enfermidade, o que levou os pesquisadores a hipótese de que o patógeno possuía um hospedeiro selvagem (Shi e Hu, 2007; Drosten et al., 2003; Peiris et al., 2003). Após essa identificação, foram encontrados anticorpos SARS-CoV em civetas-das-palmeiras<sup>1</sup> (*Paguma larvata*) (Oliveira et al., 2020) e em cuidadores desses animais (De Wit et al., 2016). No entanto, outros estudos comprovaram que as civetas criadas em cativeiro, diferentemente das selvagens (Poon et al., 2005), foram contaminadas por outro animal, o que seria corroborado mais tarde, no ano de 2005, por estudiosos que afirmaram que o coronavírus dessa síndrome surgiu de maneira recombinante com coronavírus relacionados a morcegos. Dessa forma, sugere-se que os morcegos são os hospedeiros naturais do vírus, enquanto as civetas são os hospedeiros intermediários (Wang et al., 2005; Drexler et al., 2014 Esteves, 2020). É possível confirmar essa hipótese quando é descoberta a presença de diversos espécimes de coronavírus intimamente relacionados aos SARS-CoV com base filogenética, possibilitando o desenvolvimento das recombinações genéticas entre esses vírus, o *Shift* (Cui et al., 2018).

As pesquisas indicavam que a transmissão de SARS-CoV se dava pessoa a pessoa por gotículas ou transferência de mucosas devido a proximidade entre ambos, embora muitos profissionais de saúde que possuíam os aparatos de biossegurança também eram contaminados (Souza et al., 2021; Zhong et al., 2003). O vírus era encontrado em diversos tecidos do corpo humano, despertando o questionamento a respeito de outros mecanismos para possíveis infecções (suor ou via fecal-oral).

Com a presença de uma infecção viral no organismo, o sistema imunológico é o principal mecanismo de defesa com capacidade de proteger o hospedeiro (Pitanga et al., 2020). Portanto, diversas interleucinas<sup>2</sup> são expressadas para mediar as respostas como: pró-inflamação, combate aos vírions e produção de anticorpos para neutralizar a partícula viral (Savi e Sousa, 1999; Souza

---

<sup>1</sup> Mamífero nativo do subcontinente indiano e sudeste da Ásia.

<sup>2</sup> Proteínas responsáveis pelo crescimento, ativação e diferenciação das células imunes (Hernández-Urzuá, 2001).

et al., 2021). Entretanto, os anticorpos neutralizantes para as infecções respiratórias não possuem uma imunidade duradoura longa, o que torna os indivíduos susceptíveis às reinfecções por vírus dessa natureza (Machado et al., 2004; Castelo et al., 2009; Channappanavar et al., 2014). Pensando nesta problemática sobre a SARS, pesquisadores analisaram formas de desenvolver uma vacina eficiente para proteger a população e estimular a produção de anticorpos. Todavia, na época, o controle da epidemia levou a pausa dos estudos para o desenvolvimento do imunizante, embora, avanços feitos com o antisoro tenham sido promissores (Xiong et al., 2004).

O surto causado pelo SARS-CoV trouxe para a comunidade científica o debate a respeito dos coronavírus e como novas cepas poderiam ser ainda mais virulentas e comprometerem a integridade física dos indivíduos a nível global. Aproximadamente, dez anos depois dos primeiros casos de SARS-CoV, no ano de 2012, na Jordânia, são divulgados casos da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV – *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) (Mackay e Arden, 2015; Wise, 2012; Hijawi et al., 2013; Haagmans et al., 2014), causada por um coronavírus que apresentava sintomas semelhantes ao primeiro surto, porém, além de comprometer o sistema respiratório, também apresentava danos ao sistema renal (Souza et al., 2021), logo, através de análises filogenéticas, foi confirmado que se tratava de um vírus de outra linhagem capaz de infectar os humanos (Zaki et al., 2012; Azhar et al., 2014).

De maneira semelhante à SARS-CoV, a nova síndrome possui um grande poder de transmissão e virulência. Pouco tempo depois dos primeiros relatos de infecção, casos de MERS-CoV foram relatados em mais de vinte países (Ezhilan et al., 2021; Assiri et al., 2013; Cotten et al., 2013), a partir desse momento, as pesquisas foram voltadas a descobrir o hospedeiro intermediário responsável por infectar os humanos. A sequência genética foi um fator determinante para concluir que os morcegos e os dromedários<sup>3</sup> (*Camelus dromedarius*) eram os responsáveis, considerando que os morcegos tem grande relação com os coronavírus (Cui et al., 2018).

Baseado nos dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), é possível ocorrer a transmissão do MERS-CoV através dos animais infectados, conseqüentemente, afetando o organismo com uma cadeia de eventos que se inicia no trato respiratório (Souza et al., 2021; Memish et al., 2013; Haagmans et al., 2014). Estudos concluíram que a incubação do vírus podem variar de 2 a 16 dias (Mackay e Arden, 2015), suscitando sintomas de febre, tosse e, em

---

<sup>3</sup> Mamífero conhecido como “camelo da Arábia”.

alguns casos, uma grave insuficiência respiratória que pode levar a óbito. Isso o caracterizou como sendo um coronavírus de alta periculosidade e demandou a atenção dos cientistas para um agente pandêmico em potencial (Lu et al., 2013).

A MERS, portanto, seguiu sendo acompanhada, pois, não havia imunizante específico nem tratamentos adequados, além do suporte clínico oferecido aos pacientes (Ezhilan et al., 2021). Em comparação à SARS-CoV, a MERS não apresenta uma transmissão tão eficiente, porém, assim como todas as doenças causadas por coronavírus, alerta dado em 2002/2003, existe a necessidade de um imunizante eficaz para a prevenção e o controle das mesmas por haver uma predominância de mutações (*drift*) e recombinações (*shift*) capazes de gerarem variantes genéticas com maior transmissibilidade e maior escape do sistema imune (Cui et al., 2018; Freire, 2016; Paiva et al., 2004).

Sete anos depois, em 2019, um outro coronavírus com características semelhantes ao SARS-CoV (75-80%) e ao MERS-CoV (50%), relacionado aos coronavírus de morcegos (Perlman, 2020; Zhou et al., 2020) e, posteriormente, encontrado em pangolins<sup>4</sup> (*Manis javanica*), foi relatado na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China (Lamers e Haagmans, 2022; Ciotti et al., 2020; Kim et al., 2020; Yuki et al., 2020). Na época, os primeiros casos foram atrelados a um mercado de frutos do mar (Zhu et al., 2020). O vírus, intitulado provisoriamente de nCoV-2019 (Novo coronavírus 2019) pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2020; Chen, 2020). Logo depois, foi disseminado em todo o planeta, onde, no dia 11 de março de 2020, a OMS declarou como pandemia a doença causada pelo nCoV-2019.

A OMS adotou um código para a doença prezando evitar termos discriminatórios a respeito do local de origem do vírus, a qual passou a ser denominada de COVID-19 (*Corona Virus Disease*), sendo o número representado pelo ano em que os primeiros casos foram amplamente divulgados (OMS, 2020). O “novo” coronavírus foi frequentemente chamado, de forma errônea, pelo nome de sua doença, COVID-19, pois, o seu verdadeiro agente etiológico é denominado SARS-CoV-2, definido pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV – *International Committee on Taxonomy of Viruses*) (ICTV, 2020), sendo pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, assim como a SARS-CoV e MERS-CoV, supracitados. Entretanto, o surto de COVID-19 superou em taxa de infectados e óbitos os dois últimos eventos causados por coronavírus, apesar de possuir uma taxa de

---

<sup>4</sup> Mamíferos que habitam a região da Ásia.

letalidade menor (El-Sadr et al., 2023).

No início, a sintomatologia da COVID-19 era caracterizada por uma variação entre um resfriado simples até um quadro grave de pneumonia (Pacheco et al., 2020; Brito et al., 2020), mas, de maneira geral, descrevia-se como uma síndrome gripal com alguns outros sintomas subsequentes, embora alguns indivíduos não manifestem quaisquer tipo de sintomas (Xu et al., 2023; Oliveira e Araújo, 2020).

A transmissão da doença ocorre através do ar e entre indivíduos por secreções contaminadas (Weffort et al., 2020), logo, em sua descoberta, diversos países tomaram medidas restritivas para impedir uma maior propagação do vírus entre os cidadãos. O uso correto de Equipamentos de Proteção Individual (EPI's) (Matte et al., 2020), distanciamento social, restrição de funcionamento em escolas e universidades, aplicação de álcool 70% e até mesmo 'lockdown' (do inglês, confinamento) foram algumas das soluções adotadas mundialmente para conter o coronavírus (Garcia, 2020; Reis et al., 2021; Aquino et al., 2020; Haider et al., 2020; Allen, 2022). As empresas farmacêuticas - impulsionadas pela pandemia de coronavírus (Senhoras, 2021) - buscaram desenvolver uma vacina eficaz para imunizar a população vertiginosamente e, ainda no ano de 2020, diversos imunizantes foram aprovados para uso emergencial como forma de proteção para a COVID-19 (Raic e Sá, 2021; Filho et al., 2022; Banerji et al., 2021). Entretanto, apesar das medidas de restrição, a taxa de infectados e óbitos eram crescentes, com uma estimativa feita pela OMS até o mês de Janeiro do ano de 2023 relatando mais de 750 milhões de casos com mais de 6 milhões de óbitos (OMS, 2023).

A caracterização genômica do SARS-CoV-2 demonstra que o seu genoma não se diferencia de forma significativa dos demais coronavírus (Souza et al., 2021; Belasco e Fonseca, 2021; Zhu et al., 2020). O genoma contém as informações para as estruturas fundamentais da partícula viral, como as proteínas não estruturais: RNA polimerase, helicase e endorribonuclease (proteínas com atividades enzimáticas, responsáveis pela replicação e transcrição do material genético) (Jogalecar et al., 2020; Weiss e Leibowitz, 2011), e para as proteínas estruturais: as proteínas do envelope viral E (envelope), M (membrana), e S (espícula glicoproteica S, do inglês spike: espícula), e a proteína N do nucleocapsídeo (Khalil, O. e Khalil, S., 2020; Arndt et al., 2010; De Haan et al., 2000).

A espícula glicoproteica S está projetada na membrana dos vírions em estado maduro, desempenhando um papel importante na ligação do vírus à célula hospedeira, conseqüentemente,

possuindo papel estratégico na patogenicidade viral. São as mutações pontuais, os *Drifts*, que permitem ao vírus produzir variantes com características imunológicas e epidemiológicas distintas (Lima, 2020; Cruz, 2022).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Descrever as mutações que ocorreram no SARS-CoV-2, o coronavírus pandêmico, responsáveis pelas variantes, suas características diversas e suas classificações, bem como os aspectos que possibilitaram torná-las extremamente transmissíveis; além do escape do sistema imunológico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar as principais variantes que expressem um potencial risco à população;
- Localizar as regiões acometidas pelas cepas e como essas novas conformações genéticas se comportaram no organismo humano;
- Classificar as variantes surgidas no período até a OMS decretar o fim da Emergência global (05/05/2023);

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Tipo de Estudo

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura, explorado através da base de dados já existente em artigos e livros científicos a respeito das variantes do SARS-CoV-2, sendo de extrema importância para elaboração de um projeto com âmbito acadêmico, pois, traz consigo a necessidade de exibir novos resultados e instigar outras discussões a respeito do tema (Echer, 2001).

#### 3.2 Etapas

1ª: Foram utilizadas as bases de dados de alta veracidade como o Scielo, PubMed e Google Acadêmico; do mesmo modo, revistas como a *Nature*, *Science*, *Our World in Data* e outras da área da virologia, utilizando as palavras-chave “*variantes, COVID-19 e coronavírus*” relacionadas ao tema do estudo em desenvolvimento, apresentado em linguagens como português, inglês e espanhol.

2ª: Os dados foram coletados de acordo com a temática de interesse para construção do estudo, separadas de acordo com as necessidades de posicioná-los no presente trabalho.

3ª: A partir da leitura analítica dos dados, os mesmos foram ordenados nos determinados elementos textuais do projeto.

4ª: Esquemas foram construídos para exemplificar de maneira didática o tema desenvolvido neste estudo.

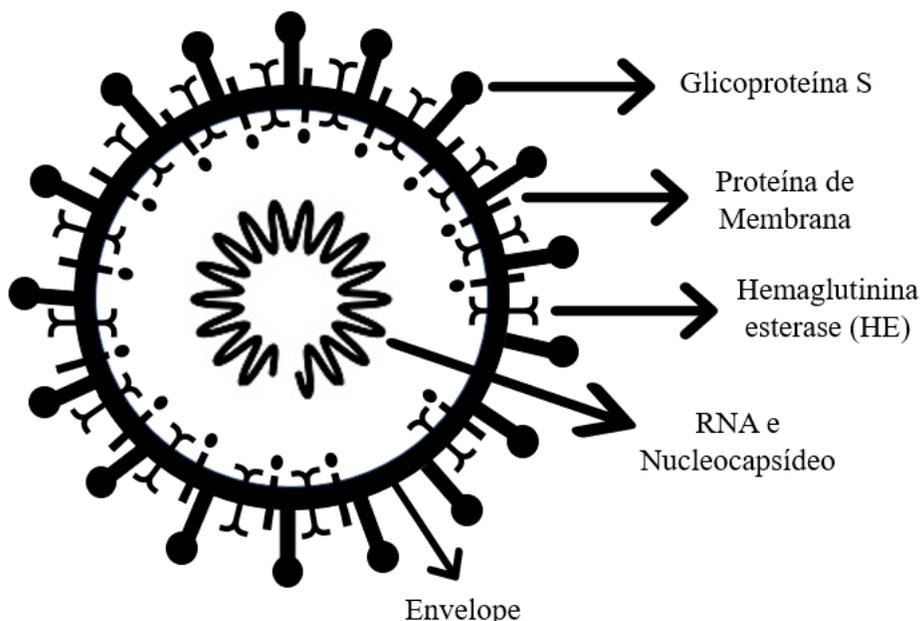
5ª: Os países Brasil, Índia, Itália, Reino Unido e Estados Unidos – escolhidos pelo surgimento de variantes e número de casos - foram utilizados para analisar o período de latência das variantes em cada um deles e como a sequência genética feita com base no número de casos exemplificou a presença de cada variante nos respectivos locais.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Proteína S

Como consequência da evolução, as variantes do SARS-CoV-2 surgem através de mutações pontuais no genoma do vírus (*Drifts*), (Lara et al., 2021; Burki, 2021; Le Page, 2021). Este genoma está susceptível a desenvolver modificações em seu interior que podem tornar o vírus ainda mais transmissível no ambiente, e mais resistente no hospedeiro. As mutações responsáveis por essas alterações ocorrem na glicoproteína S (Figura 1), alvo das terapias imunizantes (Paredes et al., 2020) e responsável pela ligação do vírus à célula humana através do receptor específico: a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), amplamente expressa nos órgãos do corpo humano (Gheblawi, 2020; Verdecchia et al., 2020; Hussain et al., 2020).

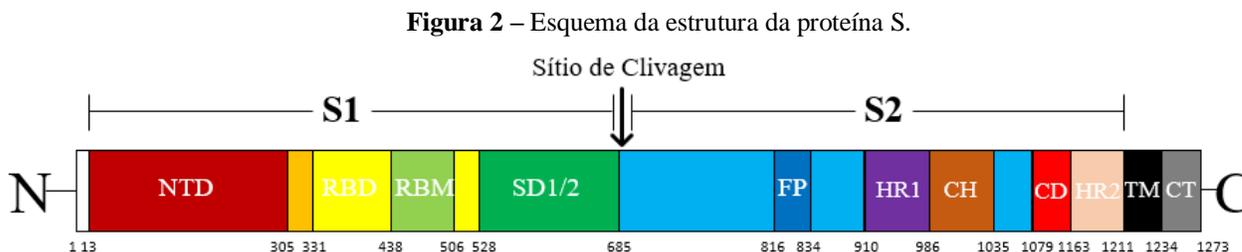
**Figura 1** – Estrutura do coronavírus. Apresenta-se a Glicoproteína S, Proteína de membrana (M), Hemaglutinina esterase (HE) – proteína presente no envelope (E) viral – RNA e Nucleocapsídeo (N).



**Fonte:** Adaptado de Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (2023).

A espícula glicoproteica S é caracterizada por ser uma proteína de fusão de classe I, poliproteína trimérica de 1273 aminoácidos que é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso (RER) desempenhando papéis importantes para a patogenicidade do vírus (Duan et al., 2020). Na

sua composição estrutural, ela apresenta domínios e divisões (Figura 2) onde ocorrem todo o processo de ligação, clivagem e fusão com a membrana plasmática da célula do hospedeiro.



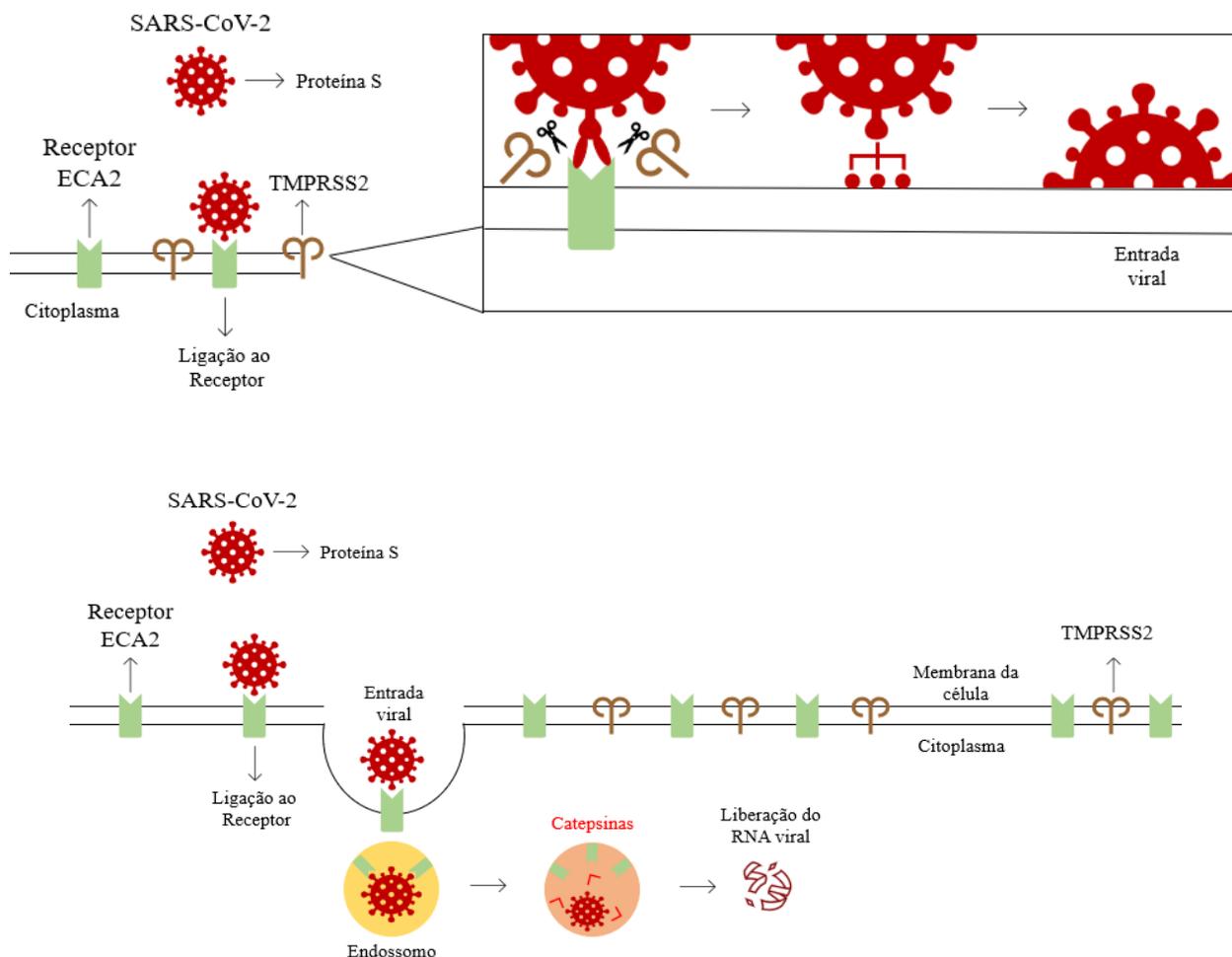
**Fonte:** Adaptado de Duan *et al* (2020).

A espícula glicoproteica S apresenta as seguintes estruturas: Domínio N-terminal, C-terminal e dois subdomínios: S1 (ligação ao receptor) e S2 (fusão); domínio de ligação ao receptor (RBD); motivo de ligação ao receptor (RBM); subdomínio 1 e 2 (SD1/2); peptídeo de fusão (FP); repetição heptapeptídica (HR1); hélice central (CH); domínio do conector (CD); repetição heptapeptídica 2 (HR2); domínio transmembranar (TM) e cauda citoplasmática (CT) (Duan et al., 2020; Shereen et al., 2020; Wang et al., 2016).

## 4.2 Replicação do SARS-CoV-2

Para que haja a entrada na célula hospedeira, uma interação entre o vírus através da proteína S com o RBD e as estruturas da superfície celular deve ocorrer, fundindo-os para liberação do nucleocapsídeo na célula recém infectada (Figura 3) (Belouzard, 2012). O SARS-CoV-2 inicia o processo de entrada na célula se ligando a ECA2 através da proteína S ou através da endocitose, sendo neste último caso, usadas as catepsinas presentes nos lisossomos que são as proteases necessárias para a entrada do vírus na célula, assim como a protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2), que “corta” a proteína S para que as regiões de fusão à célula hospedeira apareçam (Bertram et al., 2013; Bestle et al., 2020) causando uma mudança morfológica na proteína que permite a ligação com a célula e a entrada por endocitose (Fiuza et al., 2020).

**Figura 3** – Mecanismo de entrada na célula pelo SARS-CoV-2. O vírus se liga ao receptor ECA2 da célula hospedeira, onde a TMPRSS2 “corta” porções da proteína S que se ligam completamente a membrana, posteriormente, fundindo-as.



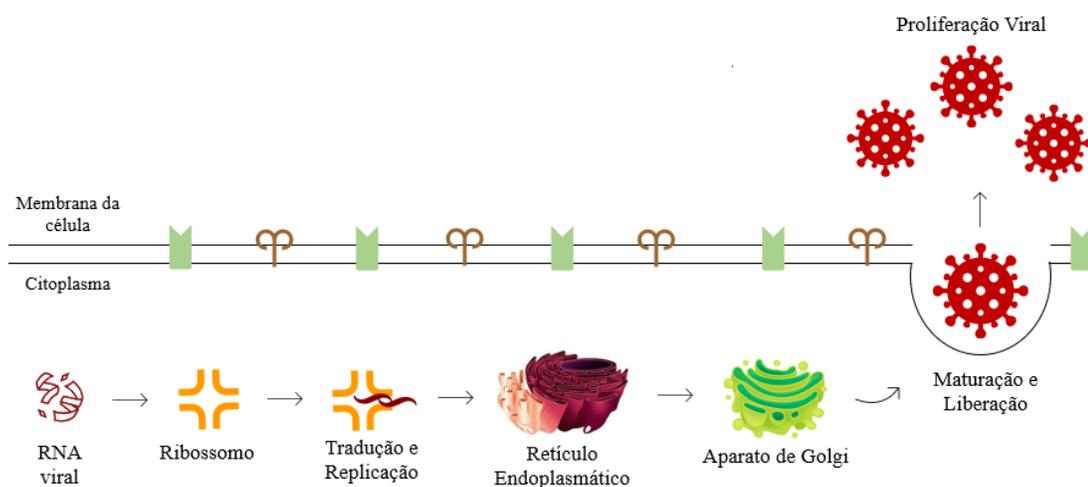
**Fonte:** Adaptado de Duan et al (2020).

Após a fusão com a célula hospedeira, ocorre a liberação do RNA viral no meio citoplasmático para realizar os processos de transcrição e replicação do coronavírus (Figura 4) (Ou et al., 2020; Belouzard et al., 2012; Blacklow et al., 1995).

A tradução inicial do RNA viral, mediante a extremidade 5', onde estão codificadas as ORF 1a e ORF 1b dará origem há duas poliproteínas denominadas pp1a e pp1b que contém 16 NSP (16 proteínas não estruturais) 1-11 e 1-16, que serão clivadas nos NSP individuais por proteases do tipo papaína (PLP) e 3CL-protease, formando um complexo replicase-transcriptase (RTC), importante para transcrição e tradução do genoma, onde serão gerados os RNA genômicos e sub-genômicos, na forma de transcrição descontínuas. Outras ORFs, localizadas na extremidade 3', codificam as proteínas estruturais (N, M, E e S) (Fiuza et al., 2020).

O RNA viral e a proteína do nucleocapsídeo são processadas no meio citoplasmático, enquanto as proteínas de membrana, envelope e a glicoproteína S são direcionadas ao retículo endoplasmático, onde serão sintetizadas e enviadas ao aparato de golgi para o amadurecimento dos vírions maduros, sendo liberados e, posteriormente, com a sua proliferação, infectar novas células para continuação de seu ciclo viral.

**Figura 4** – Mecanismo de replicação viral. Após liberar o RNA viral no meio citoplasmático, ele segue para a estrutura ribossomal, onde sintetizará as proteínas necessárias através da tradução, posteriormente, sendo maturado e liberado os vírions maduros que infectarão outras células.



**Fonte:** Adaptado de Duan et al (2020).

### 4.3 Nomenclatura

Com a disseminação constante e o surgimento de diversas novas variantes do vírus, foram desenvolvidos sistemas de nomenclatura por pesquisadores de universidades (como Oxford e Edimburgo) responsáveis por categorizar as mutações que surgem para uma melhor organização filogenética (University of Oxford, 2021).

Existem vários desafios importantes no desenvolvimento de um sistema de nomenclatura dinâmico e utilitário para SARS-CoV-2. Para ser válida e amplamente aceita, uma nomenclatura precisa: (1) capturar padrões locais e globais de diversidade genética de vírus de maneira oportuna e coerente; (2) rastrear linhagens emergentes à medida que se movem entre países e populações dentro de cada país; (3) ser suficientemente robusto e flexível para acomodar a nova diversidade de vírus à medida que é gerada; e (4) ser dinâmico, de modo que possa incorporar tanto o nascimento quanto a morte de linhagens

virais ao longo do tempo (Rambaut et al., 2020).

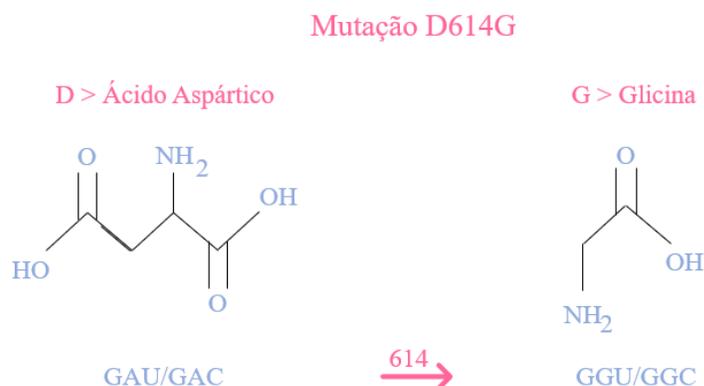
Dois sistemas de vigilância são utilizados atualmente para essa função: O sistema de Atribuição Filogenética de Surto Global Nomeado (PANGO) é um dos softwares usados para atribuir as sequências do genoma do coronavírus a linhagens globais (O’toole et al., 2021), assim como rastrear a transmissão das variantes, sendo caracterizado por possuir um prefixo alfabético (que representa a sua linhagem), um ponto (que representa “descendente de”) e um sufixo numérico (que representa o descendente nomeado da linhagem) – exemplo: B.1.1.7, sendo a variante alpha pertencente a linhagem B como a sétima descendente nomeada da linhagem B.1 - (com limite de até três números) (Lara et al., 2021), mas, para que uma nova linhagem seja classificada pela PANGO, alguns critérios minuciosos devem ser seguidos para uma classificação coerente. O sistema *Nextstrain* fornece os dados de linhagens em tempo real, possuindo dois módulos para base de bioinformática e a visualização dos dados: Augur e Auspice, respectivamente. É aberto ao público para o auxílio de todos os virologistas, epidemiologistas e demais interessados em contribuir e observar as determinadas modificações que estão ocorrendo. O *Nextstrain* classifica as linhagens como dois números do ano em que a variante surgiu seguidos pela letra que representa a ordem de origem dentro daquele ano – 20J, variante alfa. Devido a existência de múltiplos tipos de classificação, a OMS definiu uso de letras gregas para a nomenclatura das variantes, facilitando assim o entendimento da população e da academia que se tratam de diferentes categorias. A plataforma Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) é onde são reunidas todas as informações das sequências genômicas tanto do vírus Influenza, como do novo coronavírus, sendo fundamental para os cientistas e pesquisadores compartilharem os dados e agrupá-los em um único sistema.

#### **4.4 Mutações**

As mutações virais são uma consequência da intensa replicação do organismo para o escape do sistema imune, visto que, quando o mesmo está em ampla circulação no ambiente, necessita de adaptações que garantem sua prevalência no meio, podendo aumentar sua capacidade de interagir com o receptor da célula hospedeira ou não causar nenhuma alteração significativa (Michelon, 2021). As variantes decorrem dessas mutações no material genético do vírus ocorrendo em cada ciclo de replicação. No caso do SARS-CoV-2, que possui um genoma

de RNA, a possibilidade de ocorrerem modificações capazes de gerar uma mutação são ainda maiores, pois, as enzimas virais (RNA polimerase, RNA integrase e transcriptase reversa) não são eficientes em corrigir a sequência de erros durante a replicação, diferentemente dos vírus de DNA, que utilizam a maquinaria enzimática da célula hospedeira para executar a reparação (Chew et al., 2022; Hartenian et al., 2020; Ebrahim, 2007). Quando a mutação altera um aminoácido, exemplifica-se com uma letra maiúscula simbolizando qual dos aminoácidos foi substituído (Tabela 1) e em qual posição ocorreu essa modificação. Um exemplo de uma mutação extremamente significativa no início da pandemia que surgiu no motivo de ligação ao receptor (RBM) do genoma da proteína S, e que se mantém até hoje, é a D614G (Figura 5) (Korber et al., 2020), onde ocorre uma substituição entre o aminoácido aspartato (D) pela glicina (G) na posição 614 do aminoácido. Esta modificação no genoma foi responsável por um aumento da transmissibilidade do vírus na Europa (Grey, 2021).

**Figura 5** – Representação esquemática da mutação D614G. Há a substituição do aminoácido apartato (D) pelo aminoácido glicina (G) na posição 614 do genoma.



**Fonte:** Elaborado pelo autor (2023).

**Tabela 1** – Símbolo dos aminoácidos.

<b>A</b>	Ala	Alanina
<b>B</b>	Asx	Asparagina ou Aspartato
<b>C</b>	Cis ou Cys	Cisteína
<b>D</b>	Asp	Ácido Aspártico
<b>E</b>	Glu	Glutamato
<b>F</b>	Fen ou Phe	Fenilalanina
<b>G</b>	Gli ou Gly	Glicina
<b>H</b>	His	Histidina
<b>I</b>	Ile	Isoleucina
<b>K</b>	Lis ou Lys	Lisina
<b>L</b>	Leu	Leucina
<b>M</b>	Met	Metionina
<b>N</b>	Asn	Asparagina
<b>P</b>	Pro	Prolina
<b>Q</b>	Gln	Glutamina
<b>R</b>	Arg	Arginina
<b>S</b>	Ser	Serina
<b>T</b>	Tre ou Thr	Treonina
<b>V</b>	Val	Valina
<b>W</b>	Trp	Triptofano
<b>Y</b>	Tir ou Tyr	Tirosina
<b>Z</b>	Glx	Glutamina ou Glutamato

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2023).

#### 4.5 Classificação das variantes do SARS-CoV-2

A cepa originária (Wuhan-Hu-1) da COVID-19 surgiu em Wuhan, na China, e através dela outras linhagens começaram a surgir (Lara et al., 2021). Cada uma das variantes existentes diferem entre si baseadas nas mutações que carregam em seu código genético, categorizando-as entre classes existentes para monitoramento das mesmas (CDC, 2023).

O *SARS-CoV-2 Interagency Group* (SIG) é o responsável pelo monitoramento, avaliação e classificação das variantes que surgem e como as mesmas podem afetar os imunoterápicos desenvolvidos. Portanto, algumas classificações foram criadas para adequar as variantes existentes e executar um mecanismo de orientação que seja ainda mais eficaz, sendo elas divididas em quatro tipos: Variante de Interesse (VOI), Variante de Preocupação (VOC), Variante de Alta Consequência (VOHC) e Variante Sendo Monitoradas (VBM) (OMS, 2023).

- **Variante de Interesse (VOI)**

As variantes categorizadas nesta classificação devem seguir alguns parâmetros para serem consideradas como de interesse: modificações no RBD; redução significativa da função dos anticorpos gerados pelo organismo ou pela imunização; diminuição da eficiência dos terapêuticos e agravamento da doença. A VOI tem por característica a possibilidade de ser a razão de um surto e a capacidade de se expandir para outros continentes, o que corrobora a razão de um constante monitoramento para avaliar a situação em um panorama mundial.

- **Variante de Preocupação (VOC)**

A VOC, além de possuir parâmetros que incluem os de uma variante de interesse, são designadas por demonstrar a necessidade de maiores esforços em políticas de biossegurança e medidas adaptativas dos tratamentos já existentes para reforçá-los.

- **Variante de Alta Consequência (VOHC)**

A VOHC é caracterizada por causar um decréscimo na eficácia dos imunizantes, gerando um maior número de internações e óbitos, tendo por razão uma possível falha nas medidas restritivas.

- **Variante Sendo Monitorada (VBM)**

Apesar de não demonstrarem um risco potencial para a sociedade, as variantes que estão em monitoramento são as que surgiram recentemente ou já foram classificadas anteriormente como VOI, VOC OU VOHC, porém, devido a sua baixa circulação e redução do impacto clínico no meio foram rebaixadas para esta classificação.

#### 4.6 Variantes do SARS-CoV-2

Existem doze variantes em circulação oriundas de diferentes lugares no mundo, com classificações dadas pelos sistemas de nomenclatura existentes (Tabela 2). Cada uma delas possui mutações específicas que as diferenciam entre si, atrelando-a, ou não, a característica de maior gravidade ou de estabilização (Santos et al., 2022).

**Tabela 2** – As variantes do SARS-CoV-2.

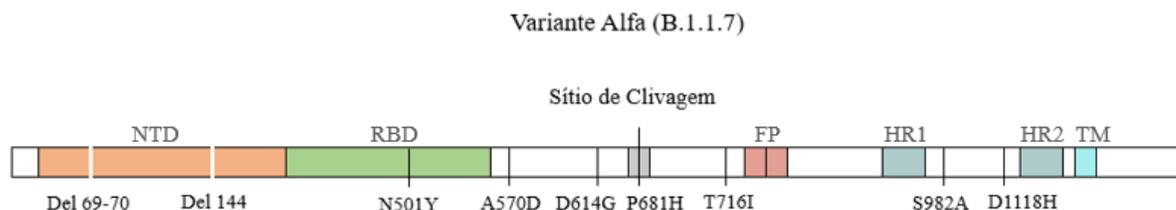
<b>OMS</b>	<b>NEXTSTRAIN</b>	<b>PANGO</b>	<b>LOCAL DE DETECÇÃO</b>	<b>PERÍODO DA DETECÇÃO</b>
<b>Alpha</b>	20J – 501Y.V1	B.1.1.7	Reino Unido	Dezembro de 2020
<b>Beta</b>	20H – 501Y.V2	B.1.351	África do Sul	Dezembro de 2020
<b>Gama</b>	20J – 501Y.V3	B.1.1.28.1 (P1)	Brasil e Japão	Janeiro de 2021
<b>Delta</b>	21A – S:478K	B.1.617.2	Índia	Maior de 2021
<b>Epsilon</b>	20C – S.452R	B.1.427 – B.1.429	Estados Unidos	Março de 2021
<b>Zeta</b>	20B – S.484K	B.1.1.28.2 (P2)	Brasil	Março de 2021
<b>Eta</b>	20A – S.484K	B.1.525	Múltiplos países	Março de 2021
<b>Teta</b>	20B – S.265C	B.1.1.28.3 (P3)	Filipinas e Japão	Março de 2021
<b>Iota</b>	20C – S.484K	B.1.526	Estados Unidos	Março de 2021
<b>Kappa</b>	21A – S.154K	B.1.616.1	Índia	Abril de 2021
<b>Lambda</b>	21G	C.37	Peru	Junho de 2021
<b>Omicron</b>	21K	BA.1 – B.1.1.529	África do Sul	Novembro de 2021

**Fonte:** Adaptado de Michelin, M. C. (2021).

- **Alpha**

A variante Alfa foi detectada pela primeira vez no Reino Unido, em meados de Dezembro de 2020 (O’Toole et al., 2021; Volz et al., 2021). É conhecida também por B.1.1.7 pelo sistema de classificação PANGO e 20J-501Y.V1 pelo *Nextstrain*. No momento de sua descoberta, foi classificada como sendo uma variante de preocupação (VOC), apresentando sete mutações (N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) e duas deleções (Del 69-70, Del 144) na proteína S (Figura 6) - nas regiões de domínio de ligação ao receptor (RBD) e motivo de ligação ao receptor (RBM), principalmente - incluindo a N501Y (substituição de aparagina pela tirosina na posição 501 do aminoácido), caracterizada por aumentar a afinidade do vírus com o receptor ECA2 da célula hospedeira (Rambaut et al., 2020). As deleções no genoma são responsáveis pelo escape do sistema imune, facilitando a infecciosidade do patógeno e impossibilitando a detecção do gene S, razões pela qual a Inglaterra estaria acometida pela nova variante (Davies et al., 2021), considerada a mais letal em comparativo a outras cepas que estavam em circulação no Reino Unido (Leung et al., 2021). Devido a possuir características que lhe atribuem um maior poder virulento, a variante alfa causou um aumento de 29% de transmissibilidade (Campbell et al., 2021), com capacidade significativa (40-64%) de causar um maior número de hospitalizações, entretanto, não executa efeitos adversos no desempenho dos imunizantes.

**Figura 6** – Mutações na proteína S da variante Alfa divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

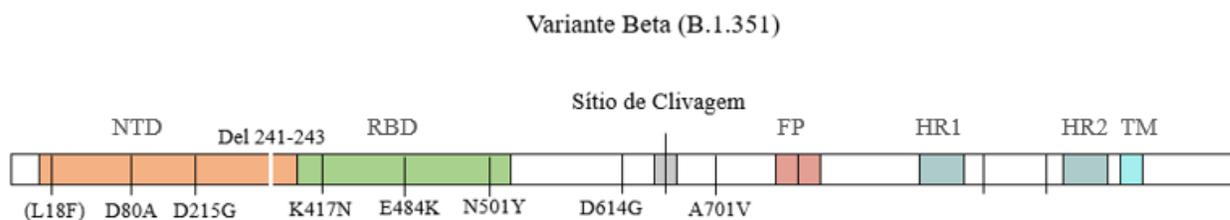
No presente ano de 2023, a B.1.1.7 é classificada como sendo uma variante em monitoramento (VBM), pois, não apresenta um risco emergente que possa afetar a condução dos

mecanismos de biossegurança existentes.

- **Beta**

A variante Beta, conhecida também por B.1.351 na linhagem PANGO e 20H-501Y.V2 no sistema *Nextstrain*, foi detectada pela primeira vez na África do Sul, o país mais afetado do continente africano, em meados de Dezembro de 2020 na região de Nelson Mandela Bay e, assim como a Alfa, possui as mutações D614G (Harvey et al., 2021) e N501Y (Lee et al., 2022), caracterizadas pelo escape do sistema imune e aumento da transmissibilidade (25%) (Campbell et al., 2021). Além das mutações descritas anteriormente, possui outras seis mutações (L18F, D80A, D215G, K417N, E484K, A701V) e uma deleção (Del 241-243) (Figura 7). A possibilidade do desenvolvimento dessa linhagem é que, após a epidemia, ela se disseminou de forma rápida e se estabeleceu devido a suas mutações que a estabilizaram como forte patógeno em três províncias (Tegally et al., 2021). A variante tem impacto direto na função do imunizante, e tem um potencial aumento na porcentagem (20%) do risco de óbito em pacientes em processo de internação. Apesar disso, em Setembro de 2021 ela foi considerada como uma variante sendo monitorada (VBM), e a classificação se mantém até o presente momento (CDC, 2023).

**Figura 7** – Mutações na proteína S da variante Beta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



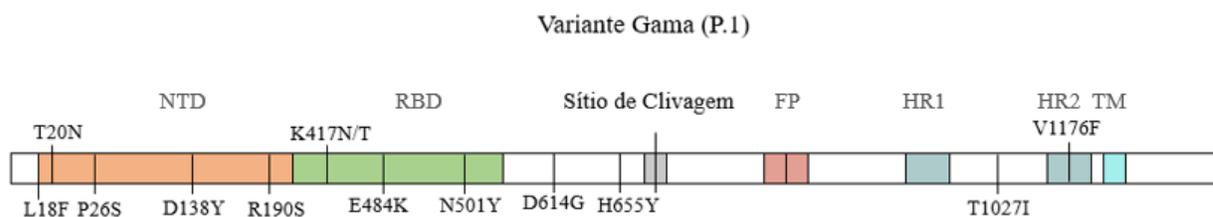
**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

- **Gama**

A variante B.1.1.28.1, do sistema de classificação PANGO e 20J-501Y.V3 pelo sistema *Nextstrain*, embora tenha surgido no Brasil, foi notificada a OMS pelo Japão após brasileiros

desembarcarem no país asiático. Possui doze mutações (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F) com importantes características epidemiológicas (Figura 8). A capital do Amazonas, Manaus, foi o centro da epidemia da variante Gama, a qual se disseminou de maneira incontrolável pelas cidades do estado, um fator explicado pela razão da cepa ser ainda mais transmissível (38%) do que a sua linhagem anterior (Orellana et al., 2021). No presente ano de 2023, é classificada como sendo uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 8** – Mutações na proteína S da variante Gama divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

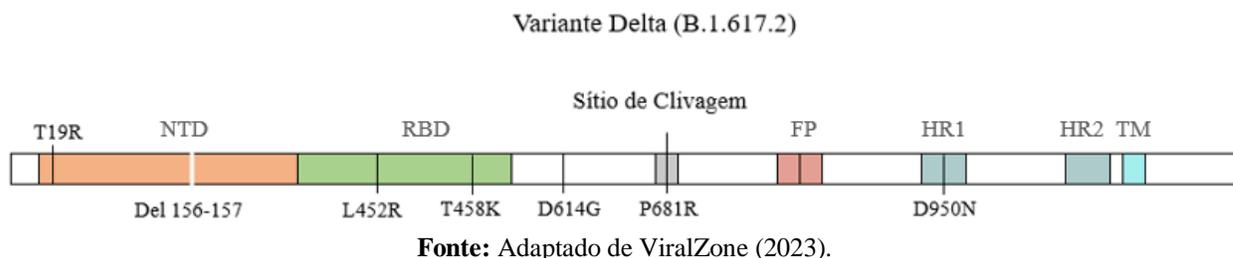


- **Delta**

A variante B.1.617.2 pelo sistema PANGO e 21A-S:478K pelo sistema *Nextstrain*, detectada na Índia em Maio de 2021, possui oito mutações (T19R, G142D, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) e duas deleções (Del 156, 157) (Figura 9). As mutações que possuem caracteres notáveis são a L452R (substituição de leucina por arginina) e P681R (substituição de arginina por prolina), encontradas em outras variantes. A L452R garante ao ligante uma maior afinidade com o receptor, impedindo que os imunizantes substituam a posição ocupada pela proteína S. A P681R permite que ocorra a clivagem da proteína S, garantindo uma facilidade na fusão com a célula hospedeira. Com um surgimento de uma nova cepa, chamada ‘delta plus’, ocorre uma mutação específica na proteína S (K417N) capacitando o vírus ao escape do sistema imune. Entre as supracitadas, a variante Delta teve uma relevância muito mais significativa em termos de contágio, sendo 60% mais transmissível do que a variante alfa (Shiehzhadegan et al., 2021), o que torna o vírus ainda mais mutável. Desde Abril de 2022, é

classificada como uma variante em monitoramento (VBM).

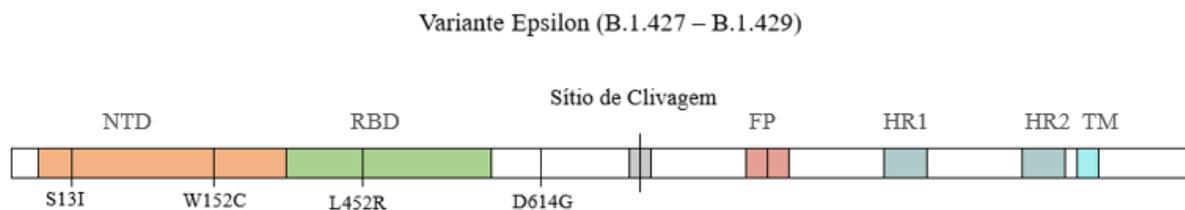
**Figura 9** – Mutações na proteína S da variante Delta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



- **Epsilon**

A variante B.1.427 ou B.1.429 pelo sistema PANGO e 20C-S.452R pelo sistema *Nextstrain*, detectada nos Estados Unidos, surgiu em meados de Março de 2021, porém, teve um aumento de casos exponencial, causando uma preocupação mundial por ser uma linhagem capaz de diminuir a neutralização dos imunizantes em indivíduos vacinados (Deng et al., 2021; Plummer et al., 2022). A variante possui quatro mutações (S13I, W152C, L452R, D614G), compartilhando com as outras linhagens algumas que atribuem ao patógeno maior afinidade com o receptor ECA2 das células humanas (Figura 10). No presente ano de 2023, é considerada uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 10** – Mutações na proteína S da variante Epsilon divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

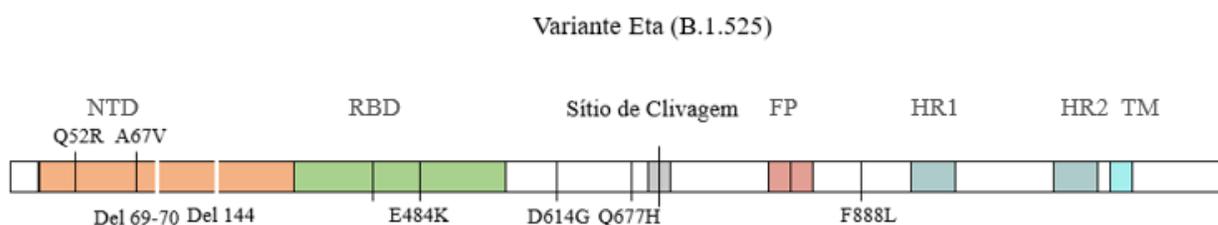


**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

- **Eta**

A variante B.1.525 pelo sistema PANGO e 20A-S.484K pelo sistema *Nexstrain*, foi detectada em aproximadamente setenta e dois países, sendo primeiramente, constatada na Nigéria e no Reino Unido (Mahase, 2021). De acordo com o CDC, a linhagem tem a capacidade de neutralizar determinados anticorpos monoclonais<sup>5</sup>. Possui seis mutações (Q52R, A67V, E484K, D614G, Q677H, F888L) e duas deleções (Del 69-70, 144) em seu genoma (Figura 11). No presente ano de 2023, é considerada uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 11** – Mutações na proteína S da variante Eta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



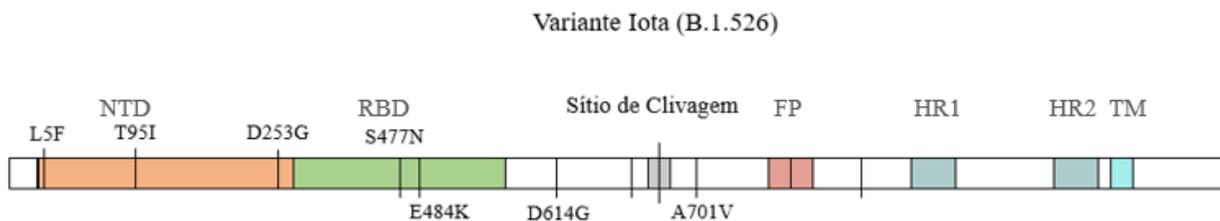
Fonte: Adaptado de ViralZone (2023).

- **Iota**

A variante B.1.526 pelo sistema PANGO e 20C-S.484K pelo sistema *Nextstrain*, detectada nos Estados Unidos em Março de 2021, assim como a linhagem Eta, garante a neutralização de anticorpos monoclonais. Possui sete mutações (L5F, T95I, D253G, S477N, E484K, D614G, A701V) (Figura 12). No presente ano de 2023, é considerada uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

<sup>5</sup> Imunoproteínas capazes de se ligar a antígenos específicos para gerar respostas imunológicas (Del Debbio et al., 2007).

**Figura 12** – Mutações na proteína S da variante Iota divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

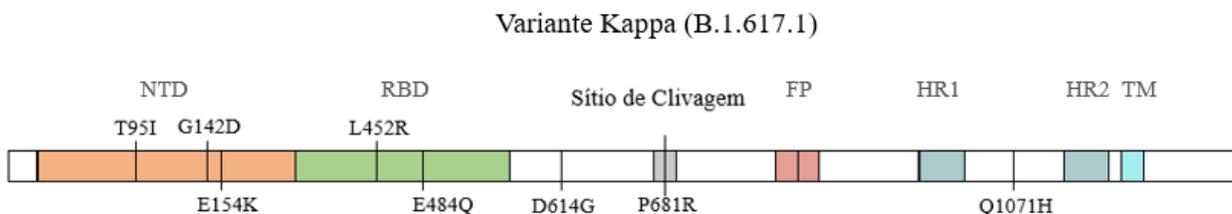


**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

- **Kappa**

A variante B.1.617.1 pelo sistema PANGO e 21A-S.154K pelo sistema *Nextstrain*, detectada na Índia em Abril de 2021, foi relatada em 55 países e, assim como a Eta e a Iota, neutraliza os anticorpos monoclonais. Possui oito mutações (T95I, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H) (Figura 13). No presente ano de 2023, é considerada uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 13** – Mutações na proteína S da variante Kappa divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

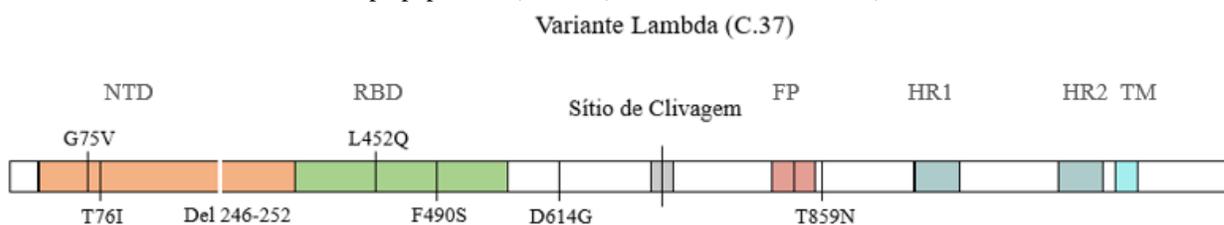


**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

- **Lambda**

A variante C.37 pelo sistema PANGO e 21G pelo sistema *Nextstrain*, foi detectada pela primeira vez no Peru em meados de Junho de 2021. Apesar de ter dominado o número de casos (80%) em três meses, a linhagem não superou as variantes que estavam em dominância no período em questão. Possui seis mutações (G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G, T859N) e uma deleção (Del 246-252) (Figura 14). Estudos iniciais indicaram uma possível redução na efetividade de alguns imunizantes devido a suas mutações de escape do sistema imune, entretanto, as vacinas ainda se mostraram eficazes diante da nova linhagem. No presente ano de 2023, é classificada como uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 14** – Mutações na proteína S da variante Lambda divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

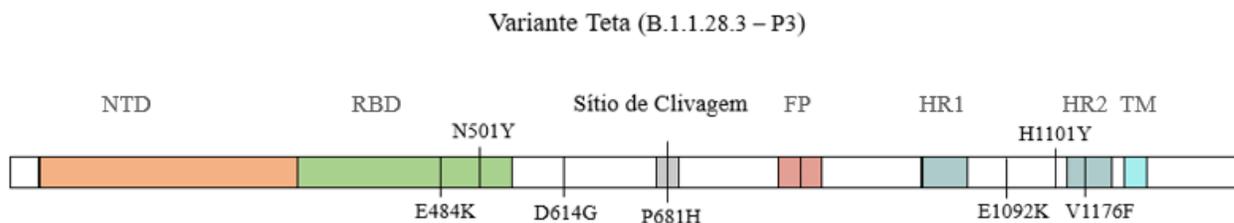


**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

- **Teta**

A variante B.1.1.28.3 (P3) pelo sistema PANGO e 20B-S.265C pelo sistema *Nextstrain*, foi detectada pela primeira vez nas Filipinas em Março de 2021, possuindo mutações compartilhadas com outras linhagens do vírus que a atribuem maior transmissibilidade e escape do sistema imune. Em sua proteína S, possui sete mutações (E484K, N501Y, D614G, P681H, E1092K, H1101Y, V1176F) (Figura 15).

**Figura 15** – Mutações na proteína S da variante Teta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).

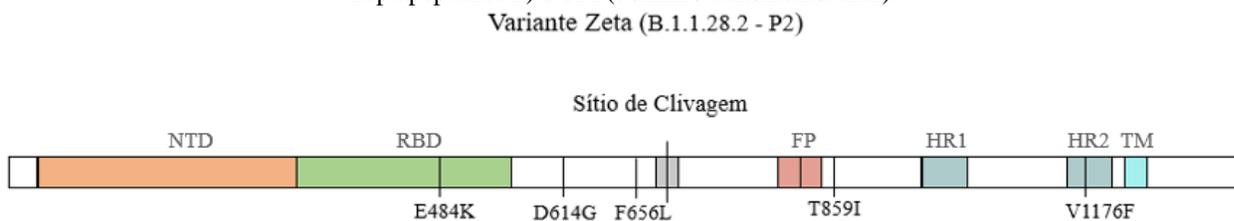


Fonte: Adaptado de ViralZone (2023).

- **Zeta**

A variante B.1.1.28.2 (P2) pelo sistema PANGO e 20B-S.484K pelo sistema *Nextstrain*, detectada no Brasil em Março de 2021, possui cinco mutações (E484K, F656L, D614G, T859I, V1176F) (Figura 16). Todavia, mesmo possuindo mutações com impacto na neutralização de anticorpos, a linhagem zeta não causou maiores impactos na saúde pública, permanecendo como uma variante em monitoramento (VBM) (CDC, 2023).

**Figura 16** – Mutações na proteína S da variante Zeta divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



Fonte: Adaptado de ViralZone (2023).

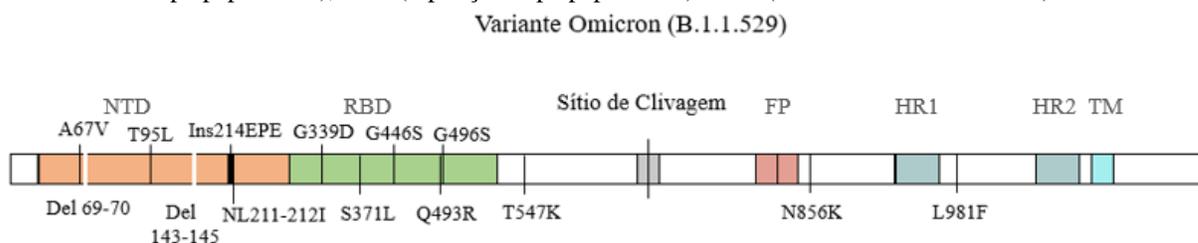
- **Omicron**

A variante BA.1 – B.1.1.529 foi detectada na África do Sul (Vaughan, 2021), sendo a única, até os dias atuais, considerada como uma variante de preocupação (VOC).

Exames posteriores sugerem que a variante Omicron não se desenvolveu a partir de uma das variantes conhecidas anteriormente, como evidenciado por várias diferenças entre seus genomas. Três possíveis explicações foram propostas para o desenvolvimento da variante Omicron: evolução silenciosa em uma população com pouco sequenciamento, evolução de longo prazo em uma ou algumas pessoas com infecção crônica ou evolução em outros animais, especialmente roedores (Fan et al., 2022).

A cepa já evoluiu para nove outras linhagens (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB, XBB.1.5), possuindo mais de 60 mutações no genoma da glicoproteína de pico (Fan et al., 2022), algumas esquematizadas na linhagem original (Figura 17). Devido a esse número elevado de mutações, a Omicron tornou-se o alvo de pesquisas, pois, a eficiência do imunizante não é significativa em apenas uma dosagem, necessitando de aplicações constantes de reforço (Vitiello et al., 2022). Acredita-se que a Omicron não seja a última linhagem a ser descoberta em mais de 3 anos de pandemia. O esperado é que as pesquisas e os estudos voltados para os imunobiológicos, associados à imunidade de grupo, desenvolvam as defesas necessárias para diminuir os impactos causados nos indivíduos.

**Figura 17** – Mutações na proteína S da variante Omicron (linhagem original) divididas por suas regiões: NTD (Domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), FP (peptídeos de fusão), HR1 (repetição heptapeptídica 1), HR2 (repetição heptapeptídica 2) e TM (domínio transmembranar).



**Fonte:** Adaptado de ViralZone (2023).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As diversas variantes apresentadas possuem características que se assemelham em sua função de aumentar a afinidade e garantir a permanência da espécie viral no planeta. Algumas mutações específicas conferem as linhagens vantagens adaptativas, como a capacidade de se expandir de forma rápida e efetiva, tornando-se dominante em vários países e se espalhando pelo ambiente vasto.

Uma das mutações mais expressivas da proteína S é a D614G, presente em todas as variantes, foi a primeira mutação detectada na glicoproteína S, com capacidade de potencializar a transmissibilidade e a virulência do patógeno, aumentando a replicação dos vírions em células do sistema respiratório. Entretanto, não causa maiores interferências na ligação com a ECA2 na célula hospedeira (Sarkar et al., 2022).

As mutações na região de domínio de ligação ao receptor (RBD) são as que demandam uma atenção crítica por ser a região de ligação com o receptor celular. Um exemplar deste caso é a mutação E484, considerada uma mutação de escape quando exposta a alguns tipos de mAbs, está presente nas variantes Beta, Gama, Teta, Iota, Zeta, Eta e Kapa, que pode substituir o seu aminoácido Glutamato (E) por Prolina (P), Glutamina (Q) ou, o mais comum: Lisina (K). Essa modificação é uma importante neutralizante de soros convalescentes<sup>6</sup> e capaz de diminuir a eficiência de anticorpos monoclonais (Harvey et al., 2021). Através dos estudos de pesquisadores, comprovou-se que a RBD é uma região de imunodominância, pois, as mutações são capazes de afetar a ligação com o anticorpo dentro dos resíduos do domínio de ligação ao receptor (Harvey et al., 2021).

Mutações em RBM, como N439K e Y453F, também possuem características de aumentar a afinidade com o receptor ECA2 e diminuir a eficácia de mAbs, sendo amplamente distribuídas e tornando-se dominantes no período latente da sua descoberta. A região de NTD possui as mutações N148S, K150R, K150E, K150T, K150Q e S151P. Além das modificações, é uma região que corresponde a um número maior de deleções em comparação a outros sítios de ligação, as quais, podem adquirir mutações e recombiná-las, causando efeitos adversos na neutralização de anticorpos policlonais.

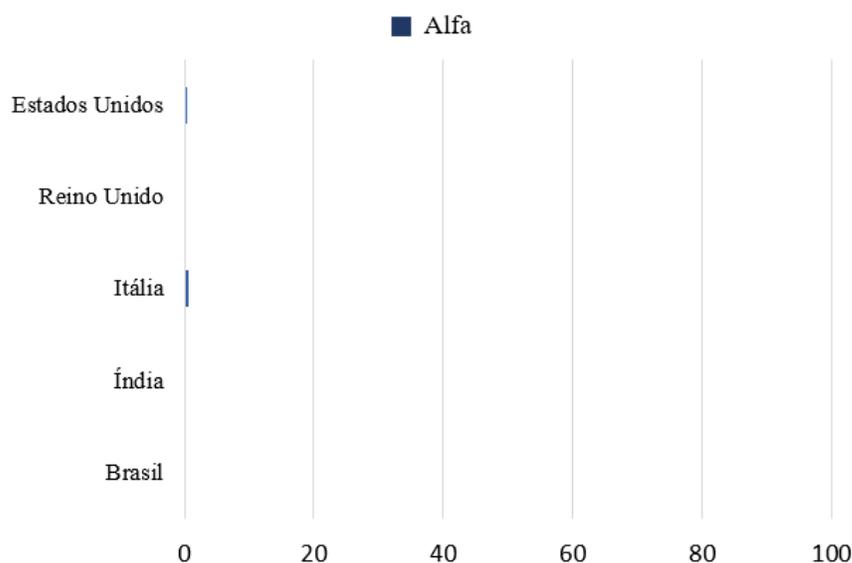
---

<sup>6</sup> O patógeno é inoculado em um indivíduo que induz a produção de anticorpos para tratamento de pacientes acometidos de uma enfermidade e não confere prevenção a doença.

O surgimento das variantes em diferentes lugares no globo e a sua sucessiva dispersão pelos continentes além da sua origem, demonstraram que mutações específicas na proteína de ligação a célula hospedeira são responsáveis por disseminar o vírus de maneira expressiva, conseqüentemente, aumentando o número de casos e óbitos, sendo corroborado através dos dados fornecidos pelas instituições de pesquisa. Para uma análise mais precisa desses dados, relacionando-os ao fator do desenvolvimento das variantes e como elas afetaram o número de casos, serão avaliados os países Brasil, Índia, Itália, Estados Unidos e Reino Unido.

No período de Outubro de 2020, o sequenciamento genético do genoma do coronavírus demonstrava que uma parcela da população da Itália (0,68%) e Estados Unidos (0,13%) possuíam a variante Alfa, assim como a variante Beta em indivíduos americanos, apesar de ser um porcentagem ínfima de 0,02% (Gráfico 1).

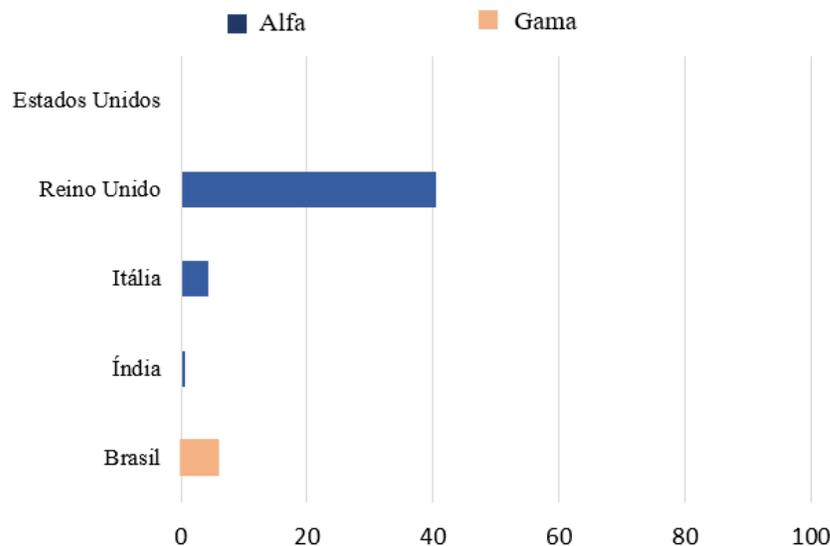
**Gráfico 1** – Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Outubro do ano de 2020.



**Fonte:** *Our World in Data* (2023).

No mês de Dezembro de 2020, a variante Alfa já havia se tornado dominante em países como Itália, Índia e, principalmente, no Reino Unido, local onde houve a primeira detecção da variante, numa porcentagem de mais de 40% dos casos relacionados. Concomitantemente, no mesmo período, no Brasil, a variante Gama já estava relacionada a uma quantidade moderada de casos, sendo uma parcela de 4,8% dos casos em crescimento exponencial (Gráfico 2).

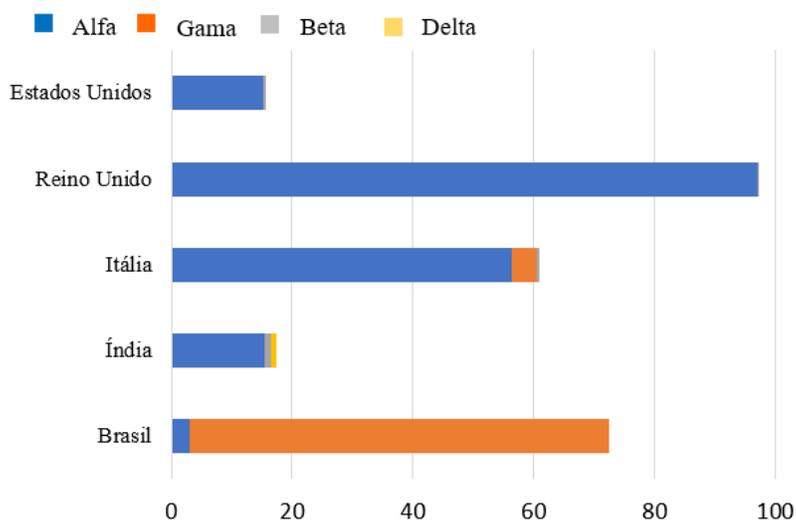
**Gráfico 2** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Dezembro do ano de 2020.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

Em Março de 2021, o Reino Unido já se encontrava com quase 100% dos casos relacionados com a variante Alfa. O Brasil, estava com, aproximadamente, 70% dos casos da variante Gama, uma pequena parte ainda atrelada a variante Alfa (2,58%) e indícios da variante Delta (0,05%) começavam a surgir. Na Índia, uma quantidade singular dos casos permaneciam com a variante Alfa (15,34%), mas, as variantes Beta (1,08%) e Delta (0,91%) já possuíam um crescimento dentro da população. A Itália, permanecia com o crescimento exponencial da variante Alfa (56,40%), variante Gama (4,11) e, sutilmente, a variante Beta (0,39%). Os Estados Unidos seguiram como o crescimento desacelerado, com a Alfa (15,11%) sendo dominante no território estadunidense (Gráfico 3).

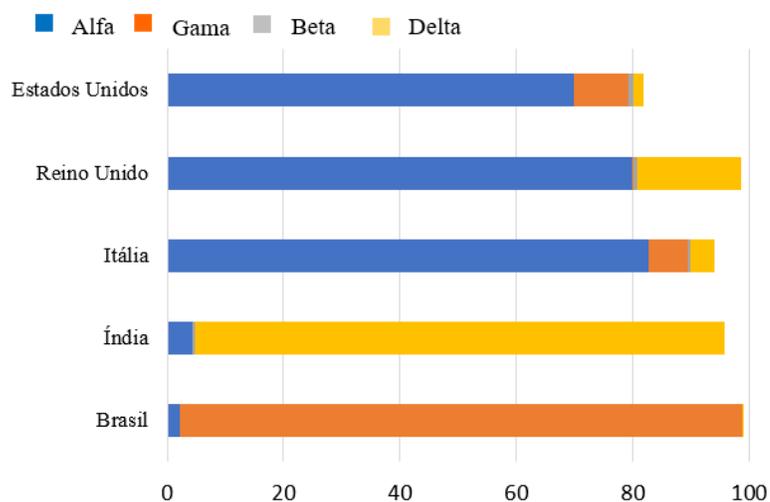
**Gráfico 3** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Março do ano de 2021.



Fonte: *World in Data* (2023).

No mês de Maio de 2021, ocorreram mudanças relevantes, estatisticamente, para os países. Os Estados Unidos obtiveram um crescimento significativo de casos relacionados a variante Alfa (69,94%), além de possuir um maior número de infectados com a variante Gama (9,25%), Beta (0,84) e Delta (1,82%). O Reino Unido apresentou uma diminuição dos casos envolvendo a variante Alfa (79,79%), porém, houve um crescimento de casos relacionados a variante Delta (17,80), variante indiana, que corrobora o aumento exponencial de casos na Índia devido ao surgimento dessa nova variante, com aproximadamente, 91% dos casos. A Itália permaneceu com o domínio da variante Alfa no número de casos, entretanto, as variantes Gama e Delta também tiveram um aumento significativo relacionado com o mês de Março do mesmo ano. No Brasil, o número de casos envolvendo a variante Gama teve um crescimento exponencial envolvendo quase 100% dos casos em território brasileiro (Gráfico 4).

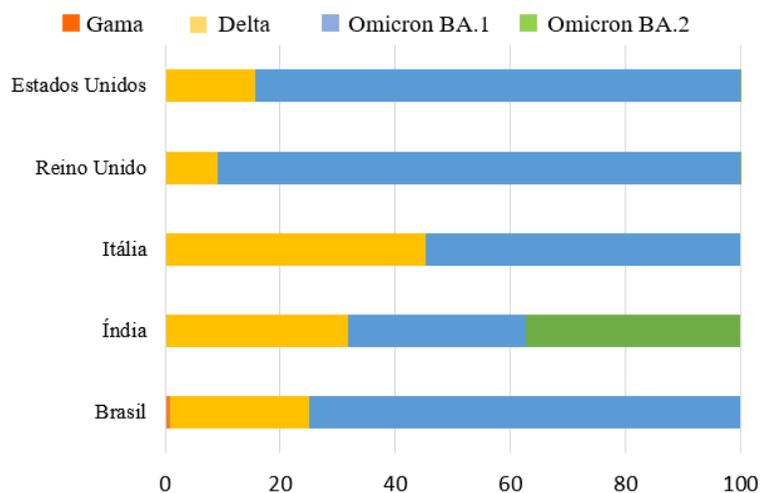
**Gráfico 4** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Maio do ano de 2021.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

No mês de Novembro de 2021, a variante Delta dominou o número de casos nos países, equivalente a uma porcentagem de quase 100% nos respectivos locais estudados. Além disso, a variante Omicron surgia com uma ínfima quantidade de casos no Brasil e nos Estados Unidos. Em Janeiro de 2022, as linhagens da variante Omicron cresciam exponencialmente nos países que antes eram dominados pela variante Delta e Gama, sendo a Itália o país com o maior número de casos relacionados as duas linhagens da recém descoberta variante (Gráfico 5). Pouco mais de um mês depois, no mês de Fevereiro, a maior parte dos casos estavam divididos entre as linhagens BA.1 e BA.2 da variante Omicron, seguindo a linha de uma alta transmissibilidade como a principal característica dessa variante. No mesmo mês, outras linhagens da Omicron começaram a ser identificadas, como a BA.5, BA.4 e BA.2.12.1, sendo detectadas no Brasil e Estados Unidos, respectivamente.

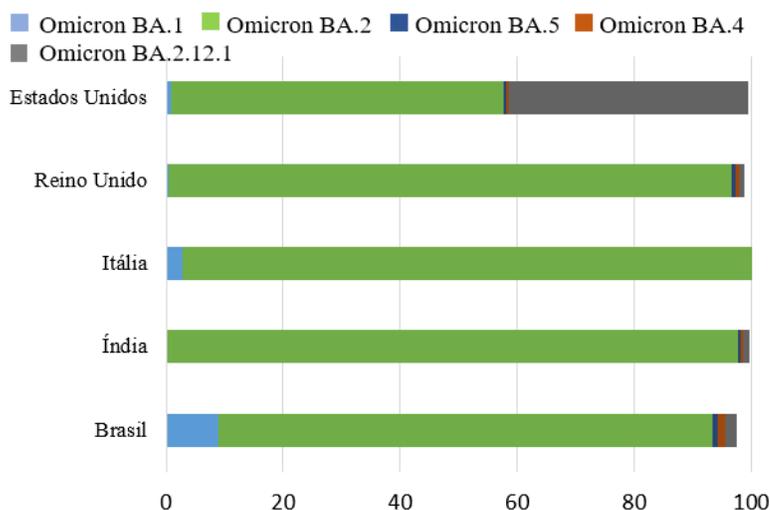
**Gráfico 5** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Janeiro do ano de 2022.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

No mês de Maio, apenas os Estados Unidos permaneciam divididos entre as duas linhagens de Omicron (BA.2 e BA.2.12.1), enquanto os outros países foram dominados pela linhagem BA.2, em uma média de mais de 80% dos casos. Neste período, as linhagens BA.4 e BA.5 foram detectadas e iniciavam o processo de estabilização sutil em número de casos (Gráfico 6).

**Gráfico 6** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Maio do ano de 2022.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

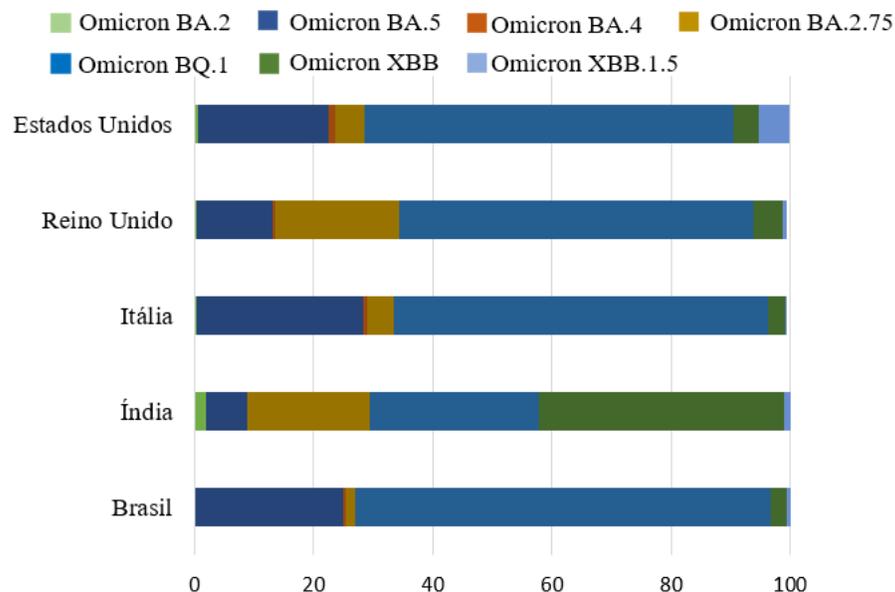
No período entre os meses de Maio até Julho de 2022, houve um crescimento significativo da linhagem BA.5 e BA.4 em todos os países, além da detecção de uma nova cepa, a BA.2.75, responsável por um ínfimo número de casos na Índia (11,50%), Reino Unido (0,06%) e Estados Unidos (0,02%). No início do mês de Agosto, a linhagem BA.5 dominou o número de casos no Brasil, Reino Unido, Estados Unidos e Itália, enquanto na Índia havia um crescimento exponencial da linhagem BA.2.75 com quase metade da detecção do genoma (42,77%).

Na metade do mesmo mês de Agosto, surgia uma nova linhagem da variante Omicron: BQ.1. Entre os países estudados, os Estados Unidos foi o primeiro a detectar a presença da nova cepa, seguido pelo Reino Unido. A linhagem XBB da Omicron foi detectada, primordialmente, na Índia em meados do fim do mês de Agosto de 2022.

Nos meses de Setembro a Dezembro, houve um crescimento relevante da variante BQ.1 em todos os países, ocupando o lugar de dominância da linhagem BA.5. No mês de Novembro, a recém descoberta linhagem XBB.1.5 classificou os primeiros casos no Reino Unido e nos Estados Unidos, com uma porcentagem inferior a um por cento. Enquanto na Índia a linhagem XBB era a predominante no número de casos no período do mesmo mês, e o Brasil registrava os primeiros casos com a variante XBB.1.5.

No mês de Dezembro, o Brasil, Itália, Reino Unido e Estados Unidos encontravam-se com a linhagem BQ.1 dominando o número de casos em seus territórios. Na Índia, havia uma distribuição entre a linhagem BQ.1 e BA.2.75, entretanto, a XBB permanecia com a maior porcentagem em número de casos (41%) (Gráfico 7). Como pôde ser observado no gráfico, a linhagem BA.12.1 não foi encontrada em nenhum dos respectivos países, tornando-se uma cepa relativamente obsoleta quando comparada com a BA.5 e BQ.1, linhagens que permaneceram em dominância em um período de, aproximadamente, cinco meses.

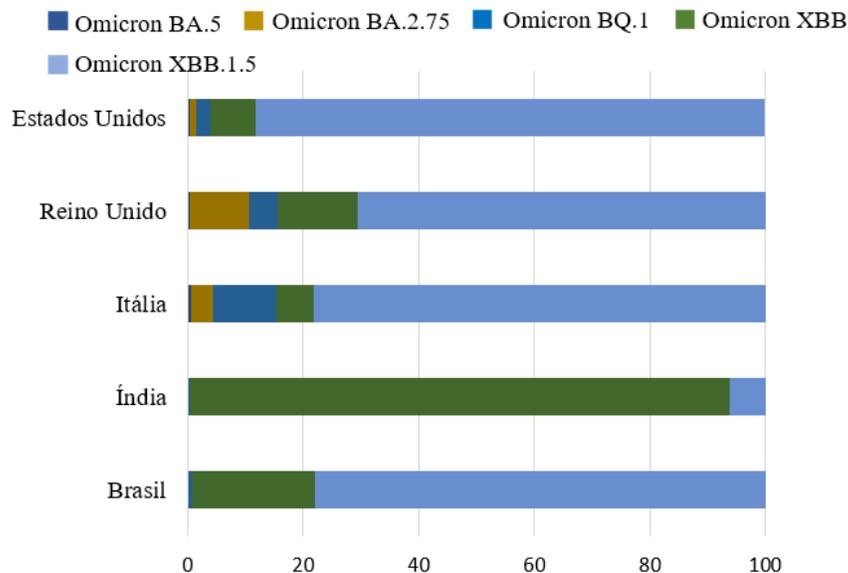
**Gráfico 7** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Dezembro de 2022.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

No ano de 2023, houve uma mudança nos parâmetros de infecciosidade com uma ainda maior flexibilização dos equipamentos de biossegurança e distanciamento social. Entretanto, a população tem se atentado a fazer uso dos imunizantes com as suas respectivas doses de reforço, evitando uma maior contaminação pessoa a pessoa e, conseqüentemente, diminuindo o ritmo de mutações que ocorrem no genoma do vírus. No gráfico abaixo (Gráfico 8), observa-se que a variante Omicron, e suas linhagens, dominam o número de casos nos determinados locais de estudo. Atualmente, as linhagens XBB e XBB.1.5 são as responsáveis por mais da metade da contaminação global. As variantes iniciais (Alfa, Beta, Gama e Delta) são consideradas cepas em monitoramento, pois, não possuem uma interferência significativa que diminua a eficácia dos imunizantes e não permitem que indivíduos fiquem debilitados pela sua infecciosidade.

**Gráfico 8** - Sequenciamento de variantes em porcentagem (%) relacionado ao número de casos nos países no mês de Abril do ano de 2023.



Fonte: *Our World in Data* (2023).

As mutações virais são responsáveis, em suma, por atribuir aos microrganismos caracteres que induzem uma maior patogênese e transmissibilidade. Analisando os dados apresentados, as variantes Alfa e Beta desempenharam um papel fundamental para que o desenvolvimento do ciclo de vida do SARS-CoV-2 ocorresse de maneira exímia, mantendo-se como dominante em vários países até Maio de 2021, quando o surgimento da Delta causou um exorbitante número de casos. No Brasil, a variante Gama, detectada em Manaus, foi a responsável pelo maior número de casos e óbitos, devido a negligência das autoridades em conter o avanço de uma linhagem altamente transmissível. Portanto, com a replicação constante, o coronavírus gerou novas cepas com capacidade infecciosa ainda mais significativa, como a variante Omicron e suas linhagens subsequentes. Em um período de, aproximadamente, três anos e meio de pandemia, a Omicron é a única das variantes que permanece como uma variante de preocupação (VOC) atualmente, considerada um objeto de estudo para os cientistas sobre maiores impactos dessa linhagem na eficácia a longo prazo dos imunizantes.

## 5 CONCLUSÃO

Este trabalho pretendeu entender a diversidade de variantes derivadas da evolução do SARS-CoV-2 durante a pandemia de COVID-19 para compreensão dos mecanismos utilizados pelos coronavírus para se manter no meio através de uma revisão bibliográfica. Para se atingir uma melhor compreensão do coronavírus pandêmico, suas variantes e demais características intrínsecas a este assunto, definiu-se quatro objetivos específicos. O primeiro sendo “identificar as principais variantes que exprimem um potencial risco à população”, onde pôde-se demonstrar, através do histórico das variantes, quais das mesmas permanecem como uma ameaça crítica à sociedade e como proceder a partir de agora. O segundo objetivo determina “localizar as regiões acometidas pelas cepas e como essas novas conformações genéticas se comportaram no organismo humano”, o qual, apresentou-se os pontos de insurgência das variantes e o período latente de disseminação em um período ágil, onde as mutações pontuais, os *Drifts*, favoreceram a infecciosidade contínua nos indivíduos. O terceiro objetivo procura “classificar as variantes surgidas no período até a OMS decretar o fim da Emergência global (05/05/2023)”, onde, no período de quarenta meses, diversas cepas surgiram com características distintas, gerando uma preocupação constante a pesquisadores e cientistas sobre o perigo do aperfeiçoamento da partícula viral e a diminuição da eficácia dos imunizantes.

A pressão seletiva do hospedeiro e do ambiente em que se encontra, torna o microrganismo um agente em constante evolução para que possa se adaptar e sobreviver. Na pandemia de coronavírus, pesquisadores de todo o mundo se mobilizaram para entender como um patógeno, recém descoberto, desenvolveu uma capacidade preponderante de modificar-se de forma, relativamente, ágil. As variantes demonstram a importância da adaptação do vírus ao ambiente, no qual, o mesmo está exposto. Estas linhagens são capazes de possuir um número maior de mutações quando comparadas a cepas que estavam presentes no meio, anteriormente.

De maneira geral, as modificações no genoma, não necessariamente, atribuem malefícios ao agente viral, porém, a maior parte das mutações adquiridas pelo SARS-CoV-2 através da sua replicação constante, demonstraram que a seleção natural agiu de maneira solícita, apresentando ao globo o poder de um organismo “invisível” aos olhos, mas, que devastou e ceifou vidas ao longo de uma das pandemias mais mortais da história do mundo.

A OMS decretou no dia 05/05/2023 o fim da pandemia de SARS-CoV-2, entretanto, nas

palavras do próprio diretor-geral da organização, Tedros Adhanom, “(...) *O vírus está aqui para ficar. Ainda está matando e em mutação. O risco continua com novas variantes surgindo que causam novos picos em casos (de infecção) e mortes*”. É necessário, neste momento, se ter em mente que o coronavírus permanecerá no mundo durante um período muito extenso de tempo, provavelmente, como uma gripe sazonal. Não se deve desestimular a vacinação. Apesar da emergência global ter sido dada como encerrada, a urgência em combater as novas cepas do vírus é uma problemática que se manterá sem prazo definido.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Fiocruz de Notícias. (2020, setembro 30). Agência Fiocruz de Notícias. <https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-integra-plataforma-de-dados-genomicos-sobre-influenza-e-novo-coronavirus>.

ALLEN, D. W. Covid-19 lockdown cost/benefits: A critical assessment of the literature. **International journal of the economics of business**, v. 29, n. 1, p. 1–32, 2022.

ALMEIDA, J. D.; TYRRELL, D. A. **The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture**. *The Journal of general virology*, v. 1, n. 2, p. 175–178, 1967.

AQUINO, E. M. L. et al. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, n. suppl 1, p. 2423–2446, 2020.

ARNDT, A. L.; LARSON, B. J.; HOGUE, B. G. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. **Journal of virology**, v. 84, n. 21, p. 11418–11428, 2010.

ASSIRI, A. et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 5, p. 407–416, 2013.

AZHAR, E. I. et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. **The New England journal of medicine**, v. 370, n. 26, p. 2499–2505, 2014.

BANERJI, A. et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: Current evidence and suggested approach. **The journal of allergy and clinical immunology in practice**, v. 9, n. 4, p. 1423–1437, 2021.

BELASCO, A. G. S.; FONSECA, C. D. DA. Coronavirus 2020. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 73, n. 2, p. e2020n2, 2020.

BELOUZARD, S. et al. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. **Viruses**, v. 4, n. 6, p. 1011–1033, 2012.

BERTRAM, S. et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. **Journal of virology**, v. 87, n. 11, p. 6150–6160, 2013.

BESTLE, D. et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. **Life science alliance**, v. 3, n. 9, p. e202000786, 2020.

BLACKLOW, S. C.; LU, M.; KIM, P. S. A trimeric subdomain of the simian immunodeficiency virus envelope glycoprotein. **Biochemistry**, v. 34, n. 46, p. 14955–14962, 1995.

BRADBURNE, A. F.; SOMERSET, B. A. Coronavirus antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers. **The journal of hygiene**, v. 70, n. 2, p. 235–244, 1972.

BRITO, P. S. B. et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 8, n. 2, p. 54–63, 2020.

BURKI, T. Understanding variants of SARS-CoV-2. **Lancet**, v. 397, n. 10273, p. 462, 2021.

CAMPBELL, F. et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. **Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles [Euro surveillance: European communicable disease bulletin]**, v. 26, n. 24, 2021.

CASTELO, C. A. A. M. et al. Resposta imune a doenças infecciosas. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 42, n. 2, p. 127–142, 2009.

CDC. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>>. Acesso em: 11 abr. 2023.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365–388, 2020.

Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. **Circulation research**, v. 126, n. 10, p. 1456–1474, 2020.

CHANNAPPANAVAR, R.; ZHAO, J.; PERLMAN, S. **T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Immunologic research**, v. 59, n. 1–3, p. 118–128, 2014.

CHANOCK, R. M. et al. Acute respiratory diseases of viral etiology. IV. Respiratory syncytial virus. **American journal of public health and the nation's health**, v. 52, n. 6, p. 918–925, 1962.

CHEN, J. **Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes and infection**, v. 22, n. 2, p. 69–71, 2020

CHEW, R. M. et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. **Acta médica Grupo Ángeles**, v. 19, n. 3, p. 445–456, 2021.

CÓRDOVA MARTÍNEZ, A.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 5, n. 3, p. 120–125, 1999.

**Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization.** Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 9 maio. 2023.

COTTEN, M. et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. **Lancet**, v. 382, n. 9909, p. 1993–2002, 2013.

**COVID-19: SBAC.** Disponível em: <<https://www.sbac.org.br/blog/2020/04/06/covid-19/>>. Acesso em: 28 maio. 2023.

**COVID-19 Data Explorer.** Disponível em: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2022-02-14&facet=none&country=USA~GBR~ITA~IND~BRA&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Variants&Interval=7->

day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false>. Acesso em: 1 may. 2023.

CRUZ, M. K. A. DA. **Variantes de preocupação do Covid-19 e as mutações na proteína de pico S**. 2022.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses**. *Nature reviews. Microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181–192, 2019.

DAVIES, N. G. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. **Science**, 2021.

**Declaração de Regras de Nomenclatura – Pango Network**. Disponível em: <<https://www.pango.network/the-pango-nomenclature-system/statement-of-nomenclature-rules/>>. Acesso em: 20 maio. 2023.

DE HAAN, C. A.; VENNEMA, H.; ROTTIER, P. J. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. **Journal of virology**, v. 74, n. 11, p. 4967–4978, 2000.

DE OLIVEIRA, T. M.; ARAÚJO, A. C. O. **Consequências da subnotificação dos casos de COVID-19 para a saúde pública no Brasil**. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 3, 2020.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature reviews. Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, 2016.

DEL DEBBIO, C. B.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista gaúcha de enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 133–133, 2007.

DENG, X. et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, p. 2021.03.07.21252647, 2021.

DREXLER, J. F.; CORMAN, V. M.; DROSTEN, C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. **Antiviral research**, v. 101, p. 45–56, 2014.

DROSTEN, C. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 2003.

Duan, L., Zheng, Q., Zhang, H., Niu, Y., Lou, Y., & Wang, H. (2020). The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: Implications for the design of spike-based vaccine immunogens. *Frontiers in Immunology*, 11, 576622. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576622>.

DUARTE, P. M. COVID-19: **Origem do novo coronavírus**. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 2, p. 3585–3590, 2020.

EBRAHIM, G. J. Virology: principles and applications J. Carter, V. Saunders (eds). **Journal of tropical pediatrics**, v. 55, n. 1, p. 66–66, 2007.

ECHER, I. C. **A revisão de literatura na construção do trabalho científico**. Revista gaucha de enfermagem, 2001.

EL-SADR, W. M.; VASAN, A.; EL-MOHANDES, A. Facing the new covid-19 reality. **The New England journal of medicine**, v. 388, n. 5, p. 385–387, 2023.

ESTEVES, P. J. E.; CIBIO/ UNIVERSIDADE DO PORTO. **Coronavírus**. Revista de ciência elementar, v. 8, n. 3, 2020.

EXPÓSITO LARA, A. et al. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. **Medisan**, v. 25, n. 6, p. 1424–1446, 2021.

EZHILAN, M.; SURESH, I.; NESAKUMAR, N. **SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: A diagnostic challenge**. Measurement: journal of the International Measurement Confederation, v. 168, n. 108335, p. 108335, 2021.

FALSEY, A. R. et al. The “common cold” in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 45, n. 6, p. 706–711, 1997.

FAN, Y. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 141, 2022.

FARIAS FREIRE RAIC, D.; GOMES BRITO DE SÁ, M. R. **O retorno a um “novo normal”:** **a emergência de um pós-normal em educação?** Revista entreideias educação cultura e sociedade, v. 10, n. 1, 2021.

FILHO, A. DE S. V. et al. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura / Covid-19 Vaccines: A Literature Review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 1880–1901, 2022.

FIUZA, L. V. R. et al. Ciclo de replicação e diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2. **Edição especial MEDINFOR VINTE VINTE**, p., v. 127, p. 140, 2020.

GARCIA, L. P. **Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19.** Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil, v. 29, n. 2, p. e2020023, 2020.

GHEBLAWI, M. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2:

GREY, R. Variantes do coronavírus: os perigos das mutações ao combate da pandemia de covid-19. 27 jan. 2021.

GUAN, Y. et al. Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, v. 363, n. 9403, p. 99–104, 2004.

GUTHRIE, J. L. et al. Detection of the novel SARS-CoV-2 European lineage B.1.177 in Ontario, Canada. **Journal of clinical virology plus**, v. 1, n. 1, p. 100010, 2021.

HAAGMANS, B. L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. **The Lancet infectious diseases**, v. 14, n. 2, p. 140–145, 2014.

HAIDER, N. et al. Lockdown measures in response to COVID-19 in nine sub-Saharan African countries. **BMJ global health**, v. 5, n. 10, p. e003319, 2020.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. **A new virus isolated from the human respiratory tract**. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.), v. 121, n. 1, p. 190–193, 1966.

HARTENIAN, E. et al. The molecular virology of coronaviruses. **The journal of biological chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910–12934, 2020.

HARVEY, W. T. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 409, 2021.

HENRY, R. Etymologia: Coronavirus. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 5, p. 1027–1027, 2020.

HERNÁNDEZ-URZÚA, A. M.; ALVARADO-NAVARRO., A. Interleucinas e inmunidad innata. **REVISTA BIOMÉDICA**, v. 12, n. 4, p. 272–280, 2001.

HIJAWI, B. et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. **La revue de sante de la Mediterranee orientale [Eastern Mediterranean health journal]**, v. 19, n. Supp. 1, p. S12–S18, 2013.

HITCHCOCK, G.; TYRRELL, D. A. Some virus isolations from common colds. II. Virus interference in tissue cultures. **Lancet**, v. 1, n. 7118, p. 237–239, 1960.

HOBSON, D.; SCHILD, G. C. Virological studies in natural common colds in Sheffield in 1960. **British medical journal**, v. 2, n. 5210, p. 1414–1418, 1960.

HUSSAIN, M. et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1580–1586, 2020.

JOGALEKAR, M. P.; VEERABATHINI, A.; GANGADARAN, P. **Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions**. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), v. 245, n. 11, p. 964–969, 2020.

June Almeida: **a doutora que não terminou o ensino médio e identificou o primeiro coronavírus**. Disponível em: <<https://coronavirus.butantan.gov.br/ultimas-noticias/june-almeida-a-doutora-que-nao-terminou-o-ensino-medio-e-identificou-o-primeiro-coronavirus>>. Acesso em: 11 mar. 2023.

KAHN, J. S.; MCINTOSH, K. **History and recent advances in Coronavirus discovery**. *The pediatric infectious disease journal*, v. 24, n. 11, p. S223–S227, 2005.

KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. DA S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473–479, 2020.

KIM, D. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 20, p. 2085–2086, 2020.

KORBER, B. et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. **Cell**, v. 182, n. 4, p. 812–827.e19, 2020.

KSIAZEK, T. G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 2003.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews. Microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270–284, 2022.

LARA, A. et al. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. **Medisan**, v. 25, n. 6, p. 1424–1446, 2021.

LE MERCIER CHANTAL HULO PATRICK MASSON (CONTENT), P.; EDOUARD DE CASTRO (SOFTWARE). **Variantes do SARS-CoV-2 ~ ViralZone**. Disponível em: <<https://viralzone.expasy.org/9556>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

- LE PAGE, M. Threats from new variants. **New scientist (1971)**, v. 249, n. 3316, p. 8–9, 2021.
- LEE, S. et al. Immunological and pathological peculiarity of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 beta variant. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 5, p. e0237122, 2022.
- LEE, N. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1986–1994, 2003.
- LEUNG, K. et al. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles [Euro surveillance : European communicable disease bulletin]**, v. 26, n. 1, 2021.
- LIMA, L. N. G. C.; DE SOUSA, M. S.; LIMA, K. V. B. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1, 2020.
- LU, G. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. **Nature**, v. 500, n. 7461, p. 227–231, 2013.
- MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647–662, 2004.
- MACKAY, I. M.; ARDEN, K. E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. **Virology journal**, v. 12, n. 1, p. 222, 2015.
- MAHASE, E. Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them? **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 374, p. n1971, 2021.
- MANOUANA, G. P. et al. Emergence of B.1.1.318 SARS-CoV-2 viral lineage and high incidence of alpha B.1.1.7 variant of concern in the Republic of Gabon. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 114, p. 151–154, 2022.

MANZINI, S. et al. **SARS-COV-2: SUA RELAÇÃO COM OS ANIMAIS E POTENCIAL DOENÇA ZOONÓTICA**. *Veterinaria e Zootecnia*, v. 28, p. 1–13, 2021.

MATTE, D. L. et al. Recomendações sobre o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) no ambiente hospitalar e prevenção de transmissão cruzada na COVID-19. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 11, n. Supl1, p. 47, 2020.

MATTHAY, M. A.; WARE, L. B.; ZIMMERMAN, G. A. The acute respiratory distress syndrome. **The journal of clinical investigation**, v. 122, n. 8, p. 2731–2740, 8 2012.

MCINTOSH, K. et al. **Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 57, n. 4, p. 933–940, 1967.

MCINTOSH, K. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. **The journal of pediatrics**, v. 82, n. 4, p. 578–590, 1973.

MEMISH, Z. A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. **Emerging infectious diseases**, v. 19, n. 11, p. 1819–1823, 2013.

MERCÊS, D. M. DAS et al. Doença de coronavírus 2019 (covid-19): mecanismos, diagnóstico diferencial e influência das medidas de intervenção. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e921986075, 2020.

MICHELON, C. M. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. **RBAC**, v. 53, n. 2, 2021.

MONTO, A. S. Medical reviews. Coronaviruses. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 47, n. 4, p. 234–251, 1974.

NI, W. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 422, 2020.

NOBRE, A. F. S. et al. **Primeira detecção de coronavírus humano associado à infecção respiratória aguda na Região Norte do Brasil.** Revista pan-amazonica de saude, v. 5, n. 2, p. 37–41, 2014.

**Novidades de 2020.** Disponível em: <<https://ictv.global/news/news-2020>>. Acesso em: 9 maio. 2023.

OLIVEIRA, M.S., MATOS, A.R., and SIQUEIRA, M.M. **Conhecendo o Sars-CoV-2 e a Covid-19.** In: BUSS, P.M., and FONSECA, L.E. eds. Diplomacia da saúde e Covid-19: reflexões a meio caminho [online]. Rio de Janeiro: Observatório Covid 19 Fiocruz; Editora FIOCRUZ, 2020, pp. 69- 82. Acesso em: 05 mar. 2023.

OLIVEIRA, N. A. S.; IGUTI, A. M. **O vírus Influenza H1N1 e os trabalhadores da suinocultura: uma revisão.** Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 35, n. 122, p. 353–361, 2010.

**O que é o Nextstrain? — Documentação Nextstrain.** Disponível em: <<https://docs.nextstrain.org/en/latest/learn/about.html>>. Acesso em: 9 abr. 2023.

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.

ORELLANA, Y. D., , J.; MARRERO, L.; LESSA HORTA, B. **Letalidade hospitalar por COVID-19 em quatro capitais brasileiras e sua possível relação temporal com a variante Gama, 2020-2021.** 2021. Disponível em: <[https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/ress/v30n4/en\\_2237-9622-ress-30-04-e2021709.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v30n4/en_2237-9622-ress-30-04-e2021709.pdf)>.

OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1620, 2020.

PACHECO, N. I. et al. Sintomatologia e o diagnóstico do novo coronavírus: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e859998172, 2020.

PAIVA, T. M. et al. Influenza: Desafio em Saúde Pública. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 1, n. 7, p. 14–17, 2004.

PANGOLIN: **Software package for assigning SARS-CoV-2 genome sequences to global lineages**. [s.l: s.n.].

PAREDES, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281- 292.e6, 2020.

PEIRIS, J. S. M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, v. 361, n. 9366, p. 1319–1325, 2003.

PENG G.-W. et al. Epidemiological study on severe acute respiratory syndrome in Guangdong province. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi**, v. 24, n. 5, p. 350–352, 2003.

PERLMAN, S. Another decade, another Coronavirus. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 760–762, 2020.

PITANGA, F. J. G.; BECK, C. C.; PITANGA, C. P. S. **Atividade Física e Redução do Comportamento Sedentário durante a Pandemia do Coronavírus**. Arquivos brasileiros de cardiologia, n. ahead, 2020.

PLUMMER, J. T. et al. US Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Epsilon Variant: Highly Transmissible but With an Adjusted Muted Host T-Cell Response. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 11, p. 1940–1949, 2022.

POON, L. L. M. et al. **Identification of a novel coronavirus in bats**. **Journal of virology**, v. 79, n. 4, p. 2001–2009, 2005.

POUTANEN, S. M. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1995–2005, 2003.

**Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations**. Disponível em:

<<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>>. Acesso em: 16 abr. 2023.

RABAAN, A. A. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. **Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive**, v. 28, n. 2, p. 174–184, 2020.

RAMBAUT, A. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. **Nature microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1403–1407, 2020.

**Rede Pango – Ajudando a rastrear a transmissão e disseminação do SARS-CoV-2.** Disponível em: <<https://www.pango.network/>>. Acesso em: 9 abr. 2023.

REILLY, C. M. et al. Studies of acute respiratory illnesses caused by respiratory syncytial virus: Clinical and laboratory findings. **The New England journal of medicine**, v. 264, n. 23, p. 1176–1182, 1961.

REIS, É. V. B.; TORQUATO DE OLIVEIRA NAVES, B. ECOEPIDEMIOLOGIA E NOVOS PRINCÍPIOS GERAIS DA BIOSSEGURANÇA: ASPECTOS AMBIENTAIS DA PATOGÊNESE DA COVID-19. **Veredas do Direito Direito Ambiental e Desenvolvimento Sustentável**, v. 18, n. 40, 2021.

ROSA, Natália Helen; SIMION, Patricia Ucelli; DAMIÃO, Bruno. **Evolution of SARS-CoV-2: a biological comparison of the SARS-CoV-1 epidemic with the SARS-CoV-2 pandemic.** 2022. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/download/56199/39970>.

SANTOS, A. C. et al. **Deteção DE mutações definidoras DE linhagem Nas Variantes Alfa e Gama DE SARS- cov-2 utilizando a técnica DE amplificação isotérmica rt-lamp.** *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 26, n. 101710, p. 101710, 2022.

SARKAR, R. et al. Emergence of a novel SARS-CoV-2 Pango lineage B.1.1.526 in West Bengal, India. **Journal of infection and public health**, v. 15, n. 1, p. 42–50, 2022.

SAVI, M. A.; SOUZA, T. R. A. **DINÂMICA DA INTERAÇÃO ENTRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O VÍRUS HIV**. Disponível em: <[http://mecanon.coppe.ufrj.br/wp-content/uploads/2017/08/Hiv\\_rmct99.pdf](http://mecanon.coppe.ufrj.br/wp-content/uploads/2017/08/Hiv_rmct99.pdf)>. Acesso em: 9 maio. 2023.

SELIVANOV, Y. **Métodos de purificación y concentración viral utilizando cromatografía de intercambio iónico**. Revista CENIC Ciencias Biológicas, v. 3, n. 1–2, p. 033–056, 1971.

SENHORAS, E. M. **O CAMPO DE PODER DAS VACINAIS NA PANDEMIA DA COVID-19**. Boletim de Conjuntura (BOCA), v. 6, n. 18, p. 110–121, 2021.

SHEREEN, M. A. et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of advanced research**, v. 24, p. 91–98, 2020.

SHI, Z.; HU, Z. **A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus**. Virus research, v. 133, n. 1, p. 74–87, 2008.

SHIEHZADEGAN, S. et al. Analysis of the delta variant B.1.617.2 COVID-19. **Clinics and practice**, v. 11, n. 4, p. 778–784, 2021.

SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature human behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856–865, 2020.

**Soro, plasma e vacina contra Covid-19: entenda a diferença entre cada um e para que servem**. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/soro-plasma-e-vacina-contr-covid-19-entenda-a-diferenca-entre-cada-um-e-para-que-servem>>. Acesso em: 19 abr. 2023.

**Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>>. Acesso em: 9 maio. 2023.

**Team behind SARS-CoV-2 naming system formalised as the Pango Network**. Disponível em: <<https://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/news/sars-cov-2-naming-system-pango-network/>>. Acesso em: 01 maio. 2023.

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.

**Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2.** Disponível em: <<https://virological.org/t/tracking-the-international-spread-of-sars-cov-2-lineages-b-1-1-7-and-b-1-351-501y-v2/592>>. Acesso em: 16 abr. 2023.

**Tracking SARS-CoV-2 variants.** Disponível em: <<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>>. Acesso em: 20 maio. 2023.

TYRRELL, D. A. et al. Coronaviridae. **Interviologia** , v. 5, n. 1-2, pág. 76, 1975.

TYRRELL, D. A.; BYNOE, M. L. **Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures.** British medical journal, v. 1, n. 5448, p. 1467–1470, 1965.

USER, S. **Nextstrain - Mapa da dispersão das cepas de sars-cov2.** Disponível em: <<https://www.ab3c.org.br/site/covid19/29-nextstrain>>. Acesso em: 9 abr. 2023.

VAUGHAN, A. Omicron emerges. **New scientist (1971)**, v. 252, n. 3363, p. 7, 2021.

VERDECCHIA, P. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European journal of internal medicine**, v. 76, p. 14–20, 2020.

VIEIRA MACHADO, C. C. et al. **Ciência Contaminada – Analisando o contágio de desinformação sobre Coronavírus via Youtube. 2020.**

**Visão de SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século / ([s.d.]).** Com.br. Recuperado 13 de março de 2023, de <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/23263/18697>

VITIELLO, A. et al. Advances in the Omicron variant development. **Journal of internal medicine**, v. 292, n. 1, p. 81–90, 2022.

WANG, Q. et al. MERS-CoV spike protein: Targets for vaccines and therapeutics. **Antiviral research**, v. 133, p. 165–177, 2016.

WEFFORT, V. et al. **Vertical transmission of COVID-19: an integrative review**. *Residência Pediátrica*, v. 10, n. 2, 2020.

WEISS, S. R.; LEIBOWITZ, J. L. Coronavirus pathogenesis. **Advances in virus research**, v. 81, p. 85–164, 2011.

WISE, J. Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 345, n. sep24 2, p. e6455, 2012a.

**WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

XIONG, S. et al. **Immunogenicity of SARS inactivated vaccine in BALB/c mice**. *Immunology letters*, v. 95, n. 2, p. 139–143, 2004.

XU, E.; XIE, Y.; AL-ALY, Z. Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. **Nature communications**, v. 14, n. 1, p. 983, 2023.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology (Orlando, Fla.)**, v. 215, n. 108427, p. 108427, 2020.

ZAKI, A. M. et al. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia**. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012.

ZHONG, N. S. et al. **Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003**. *Lancet*, v. 362, n. 9393, p. 1353–1358, 2003.

ZHOU, P. et al. **Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin**. 2020. Disponível em: <<http://biorxiv.org/content/early/2020/01/23/2020.01.22.914952.1.abstract>>.

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.