



CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ANA BEATRIZ FIALHO VISICATI

**SARS-COV 2: ESTUDO SOBRE LINHAGENS DE
PREOCUPAÇÃO (VOC'S), DO NOVO CORONAVÍRUS**

Apucarana
2021

ANA BEATRIZ FIALHO VISICATI

**SARS-COV 2: ESTUDO SOBRE LINHAGENS DE PREOCUPAÇÃO
(VOC'S), DO NOVO CORONAVÍRUS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Biomedicina da Faculdade de
Apucarana – FAP, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Mestre. Udson
Mikalouski

Apucarana
2021

ANA BEATRIZ FIALHO VISICATI

**SARS-COV 2: ESTUDO SOBRE LINHAGENS DE PREOCUPAÇÃO
(VOC'S), DO NOVO CORONAVÍRUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof Udson Mikalowski
Faculdade de Apucarana

Prof Eduardo Ruas
Faculdade de Apucarana

Prof Luciano César Ferreira
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2021

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê. ”

(Arthur Schopenhauer)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ter me capacitado a chegar até onde estou, pois sem ele, nada teria.

Depois aos meus pais que me apoiaram até aqui, e que me deram todo o suporte para realização desse sonho. Sem o incentivo, e a fé que depositaram em mim não teria chegado nem a metade do caminho onde estou agora.

A minha querida velhinha, dona Conceição, que quantas foram as vezes que ficou orando dentro do seu quarto em meus momentos de surtos, com meu trabalho de conclusão.

Ao meu querido orientador, que sempre esteve ao meu lado, me ajudando, me incentivando e sanando todas as minhas dúvidas. Sem o auxílio do mesmo eu estaria completamente perdida e sem foco.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linhagens emergentes	19
Figura 2: Partícula viral do coronavírus	21
Figura 3: Entrada do vírus no hospedeiro	22
Figura 4: Distribuição da linhagem B 1.1.7.....	23
Figura 5: Linhagem B 1.1.7 no Brasil	24
Figura 6: Distribuição da linhagem B 1.351	25
Figura 7: Linhagem B 1.351 no Brasil.....	25
Figura 8: Distribuição da linhagem P.1	26
Figura 9: Linhagem B 1.351 no Brasil	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Variantes de relevância no Brasil	21
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACE2: Enzima conversora de angiotensina 2;
- COVs: Abreviação da espécie Coronavírus;
- DNA: Ácido desoxirribonucleico;
- LUCA: Last universal common ancestor;
- OMS: Organização Mundial da Saúde;
- RBD: Região de domínio de receptor obrigatório;
- RNA: Ácido ribonucleico;
- SARS COV 2: Doença respiratória contagiosa;
- VOC: Variants of concern – Variantes de preocupação;
- VOI: Variants of interest- Variantes de interesse;
- UTI : Unidade de terapia intensiva;

Sumário	
1.	Fundamentação teórica..... 4
1.1.	Surgimento da vida..... 4
1.2.	Ancestral comum e teorias da coevolução..... 4
1.3.	Descobertas dos vírus..... 5
1.4.	Vírus, estrutura e replicação viral..... 6
1.5.	Falhas e erros na replicação..... 9
1.6.	Coronavírus..... 10
Referencias..... 13	
2.	ARTIGO..... 16
2.1.	INTRODUÇÃO 17
2.2.	METODOLOGIA 18
2.3.	DISCUSSÃO E RESULTADOS 19
2.3.1.	LINHAGEM ALPHA, B 1.1.7 (REINO UNIDO)..... 24
2.3.2.	LINHAGEM BETA B 1.351(ÀFRICA DO SUL)..... 26
2.3.2.	LINHAGEM GAMMA P.1 (MANAUS- BRASIL)..... 27
2.3.3.	LINHAGEM DELTA B.1.617.2 (ÍNDIA)..... 29
2.3.4.	LINHAGEM ÔMICRON (B. 1.1.529)..... 30
2.4.	CONCLUSÃO 31
Referência..... 33	
3.	Anexo..... 36
3.1.	NORMAS DA REVISTA 36

1. Fundamentação teórica

1.1. Surgimento da vida

A evolução celular através da seleção natural é uma das teorias mais belas e de fácil compreensão, nela conseguimos entender do cair de uma gota d'água da chuva, ao inexplicável surgimento de um ecossistema belíssimo em meio a natureza. O significado da palavra evolução pode se compreender em mudanças, no comportamento e também na forma dos organismos. Outra definição que compreende a teoria da evolução celular é a Adaptação, pois é através desse termo que se explica a habilidade de um organismo a se adaptar a novos sistemas e situações, tornando -os mais aptos a sobreviverem a mudanças (RIDLEY, 2006).

Muitos cientistas opinam a respeito do surgimento da vida, porém a teoria que mais vem sendo aceita por eles é de que: a vida se deu origem a partir de uma molécula de RNA. A partir do princípio desse conceito o RNA passou a ser considerado um grande candidato a supermolécula da vida primitiva (STEPHENS et al, 2009)

Inúmeras são as teorias de criação da vida, para os cientistas criacionistas aqueles que acreditam no Divino, a criação se iniciou a milhões de anos atrás, na semana da criação. Já para os evolucionistas acredita-se que a vida é proveniente de reações químicas que formaram então moléculas simples e da união dessas simples moléculas se deu origem aos primeiros organismos vivo, que são a base de organismos multicelulares (VIEIRA,2008).

Há cientistas que acreditam que as moléculas simples que surgiram no início da vida eram comumente conhecidas como o ultimo ancestral comum LUCA (last universal common ancestor). Outra teoria popular diz que através de reações químicas fortíssimas, provenientes de fontes termais no fundo do oceano são as responsáveis pela origem do LUCA (FADER; ENGELKIRK; DUBEN-ENGELKIRK, 2011)

1.2. Ancestral comum e teorias da coevolução

Sendo de conhecimento que algumas ou a maioria das células são construídas de forma muito semelhante em vários aspectos, a probabilidade de que tenham se descendido da molécula de LUCA é muito grande para ser deixada de

lado. Após o surgimento das primeiras formas de vida e ao longo de milhões de anos o desenfreado crescimento deu firma em diversas populações celulares formando as comunidades microbianas (BUTEL, 2011).

Entretanto a ciência é composta de muitas teorias, que podem vir a concordar e contribuir ou discordem totalmente de determinado assunto que já se foi mencionado. O grande debate á respeito dessas teorias são considerarem os vírus como os organismos mais antigos, vindo até mesmo antes da molécula LUCA. Dois são os fatores que veem sendo creditados a essa teoria, a primeira: estudos na estrutura viral, mostra que algumas proteínas foram encontradas nos capsídeos virais, e que essas proteínas são de origem de moléculas de RNA que precedem o LUCA. O segundo fator é a alta taxa de mutação viral, em vírus de RNA, podendo o primeiro organismo a se assemelhar com essa replicação. (HOLMES. 2011).

Apesar do mesmo, ser caracterizado por partilhar alguma informação com organismos encontrados até hoje, não existe vírus que partilhe de alguma informação ou característica em sua estrutura ou morfologia que nos levem a crer que partilhe do mesmo ancestral dos organismos considerados vivos (SANTOS,2015).

Existem teorias em diversas literaturas que explicam a origem dos vírus, indo de pequenas células que infectam células maiores, a teoria mais aceita até hoje, a teoria da coevolução onde diz que organismos vivos (procariontes e eucariontes) vivem em constante evolução sendo acompanhada pelos vírus (seres não vivos) (KORSMAN,2014). Todavia Santos (2015), acreditava na hipótese de escape dos genes, onde nos dizia que os vírus eram resultado do escape de alguns genes de suas células originais, assim se juntando e formando uma estrutura compostas por agentes infecciosos.

1.3. Descobertas dos vírus

A descoberta dos vírus não se deu por um único momento, muito menos por uma única pessoa. Em 1892 houve o primeiro momento de lucidez sobre sua existência, porém foi somente em 1898 analisando a doença do mosaico do tabaco que Dmitri Ivanovski, e Martinus Beijerinck perceberam que o causador do fluido contagioso, não eram as bactérias, mas sim estruturas muito menores, que conseguiam se infiltrar em outras células (QUINN, 2007).

Contudo só no ano de 1930 o termo vírus que em latim significa veneno, começou a ser utilizado. Cinco anos após o começo do uso do novo termo, sua natureza foi realmente descoberta, pelo químico Wendell Stanley, que isolou um vírus da mesma doença citada acima (mosaico do tabaco), fazendo com que fosse possível a realização de estudos no vírus purificado (TORTORA,2017).

Em virtude dessa descoberta, e da possibilidade de estudo de sua estrutura, os vírus continuam sendo considerados seres não vivos, pela incapacidade de se reproduzir/replicarem por si só. Tendo como uma necessidade estar dentro de outra célula para que tal evento ocorra (FRANÇA,2018).

1.4. *Vírus, estrutura e replicação viral*

Além de serem considerados estruturas muito pequenas, os vírus são classificados como organismos intracelulares obrigatórios, ou seja, que possuem como obrigação a função de se infiltrarem em outra célula para que ocorra o processo de replicação de seu material genético (TORTORA,2017).

Os vírus são considerados os maior agente da evolução em relação a sua forma de se reproduzir (SANTOS,2015).

Basicamente os vírus são constituídos por dois componentes essenciais: a parte central, que recebe o nome de cerne, onde se encontra o genoma, e que pode ser DNA ou RNA (salvo exceção); associado a uma capa proteica denominada capsídeo, formando ambos o nucleocapsídeo (STEPHENS et al, 2009).

Alguns vírus tem a capacidade de produzir suas próprias enzimas/ proteínas, para que sejam utilizadas no processo de replicação. A produção dessas enzimas é considerada baixas ou nulas dependendo exclusivamente da célula que o vírus se hospedará (KORSMAN, 2014).

O poder de produção de enzimas, é um importante fator para médicos e farmacêuticos, considerando que a produção de qualquer medicamento destinados aos vírus podem afetar o vírus e também a célula hospedeira, já que os parasitas fazem de seus hospedeiros sua base de vida (TORTORA, 2017).

A partícula viral/ infecciosa do vírus recebe o nome de *Víriion*. Uma estrutura completa, contendo o material genético (ácidos nucleicos), DNA ou RNA e envolto

por uma estrutura proteica que o protegerá do meio ambiente e fatores externos (FRANÇA,2018).

Stephens et al (2013), afirma que os vírus são a união de dois elementos essenciais, a parte central a qual receberá o nome de cerne, responsável pelo armazenamento do material genético o qual pode ser DNA ou RNA, mais jamais ambos. Associado ao genoma (material genético), possuímos uma capa protetora o capsídeo. Essas duas partes dão origem então ao nucleocapsídeo

Segundo os conceitos de Levinson (2011), os ácidos nucleicos dos vírus podem estar sendo de quatro modos distintos: Rna fita-dupla, RNA de fita simples, DNA de fita simples e DNA de fita-dupla, ou seja, alguns vírus podem conter em seu interior um material genético muito parecido com os dos organismos procariotos e eucariotos.

A estrutura que reveste e protege os ácidos nucleicos virais é chamada capsídeos, que são constituídos pelas sequencias de ácidos nucleicos tornado- se a parte superior da massa viral, principalmente em vírus pequenos. Porém são em somente alguns vírus que esse capsídeo é envolto pelo envelope (TORTORA,2017).

Os virion são os vírus que recebem as duas estruturas: capsídeo e também o envelope. A junção dessas duas estruturas dá ao vírus uma maior proteção ao seu genoma e também um maior acesso as células hospedeiras por conta da sua facilidade em liberar o seu material genético nas mesmas. Essa facilidade se dá por conta das proteínas que tem nas superfícies de ambas as estruturas. Essas proteínas as VAP (proteínas de fixação viral), são responsáveis por intermediar a ligação dos vírus com suas células hospedeiras (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009).

Entretanto também há vírus que não possuem o envelope, protegendo seu capsídeo. Os vírus não envelopados, como são chamados, contem somente o capsídeo para a proteção dos ácidos nucleicos contra-ataques e também facilitam a ligação e infecção em células suscetíveis (TORTORA,2017).

Como já ressaltado, os vírus são considerados parasitas intracelulares, ou seja, para que ele possa se replicar dando a sequência de sua linhagem (reprodução), ele necessita estar dentro de uma outra célula, susceptível que lhe possa fornecer nutrientes para essa função. (KORSMAN,2014)

As etapas da replicação viral são: adsorção, entrada ou penetração das células, desnudamento, síntese dos componentes virais (tradução), montagem, maturação e pôr fim a liberação. Cada fase com sua função. (HUNT, 2021)

Adsorção é a fase onde se consiste na ligação específica de moléculas presentes nas superfícies virais. Essas ligações podem ser diferentes para cada tipo de vírus, por exemplo os vírus nus, as ligações acontecem nas proteínas do capsídeo, já os vírus envelopados, acontecem nas glicoproteínas. Já nos hospedeiros as ligações podem acontecer também nas glicoproteínas ou nos carboidratos (HUNT 2021; STEPHENS et al, 2009).

A penetração é a entrada da partícula viral na célula hospedeira. Os mecanismos responsáveis pela entrada desse vírus podem ser: Fusão (pela membrana plasmática), ou viropexia (endocitose mediana por clatrina ou caveolina), (KORSMAN, 2014).

Para Stephens et al, 2009 o desnudamento é quando “o capsídeo viral é removido pelas ações de enzimas celulares, expondo o genoma viral”. É nessa fase que também ocorre o eclipse, momento onde não há o aumento no número das partículas infecciosas no hospedeiro.

Na síntese a formação de proteínas estruturais ou não estruturais através da transcrição do genoma em RNA e DNA e também a transcrição do RNA mensageiro. E a tradução de proteínas também estruturais ou não estruturais (KORSMAN, 2014).

O processo de montagem e maturação é caracterizado pela incorporação dos novos genomas, formando por fim o nucleocapsídeo. Já a maturação é responsável pela formação completa da partícula viral (STEPHENS et al, 2009).

Na fase final do ciclo da replicação viral (liberação), ocorrendo a liberação desses novos vírions maduros. Essa liberação ocorre pode ocorrer de formas diferentes dependendo de cada tipo de vírus. Lise celular e processo de brotamento ou excreção (BARBOSA, 2016).

A replicação com uma maior eficácia se dá na separação dos genomas virais, como vírus que produz DNA, são separados daqueles que produzem RNA, apesar desses mesmo conseguirem reproduzir o vírus de DNA através da transcrição reversa como os retrovírus (SANTOS, 2015).

1.5. Falhas e erros na replicação

Cada organismo vivo é constituído por milhões de células, dentro dessas milhares de estruturas celulares existem unidades extremamente finas que são capazes de determinar quem somos, essas unidades recém o nome de DNA. Composto por uma cadeia complexa de nucleotídeos, o DNA se difere da molécula de RNA, através de um único constituinte: Acido ribonucleico (RNA), e ácido dioxirribonucleico (DNA), (SNUSTAD, 2008).

Podemos também separar uma molécula da outras através de suas estruturas, os nucleotídeos, que a junção dessas estruturas são as bases nitrogenadas que compõem cada tipo de genoma. Por exemplo no RNA, possuímos adenina, guanina, citosina, uracila. Já a molécula de DNA adenina, guanina, citosina e timina. (SCHAEFRE e THOMPSON, 2015).

Todas as vezes em que um organismo vá realizar o processo de replicação seu material genético seja ele DNA ou RNA, precisa se duplicar ou replicar. Dando assim origem a uma nova molécula com um genoma semelhante ou igual à sua célula original (BORGES-OSÓRIO e ROBINSON, 2013)

A molécula de DNA, por exemplo é uma molécula composta por fita dupla. Essa fita dupla é composta por uma fita parental e outra recém sintetizada. A replicação responsável por essa caracteriza recebe o nome de replicação semiconservativa, a qual consiste na fita parental servir de molde para a que está sendo sintetizada (GRIFFITHS,2009)

Uma das enzimas que mais chamam a atenção em todo esse processo é a enzima de DNA polimerase, pois a mesma está presente em duas funções importantes: Estar intimamente relacionada a síntese da nova fita do DNA, como também é uma das enzimas responsáveis por realizar a revisão dos processo executados. Essa verificação é essencial pois ao menor sinal de alguma diferença nas bases, as mesmas já são substituídas por um processo denominada reparo por mau pareamento. Dificultando assim o surgimento de mutações genéticas (COOPER, 2000)

Os vírus de RNA são frequentemente mais presentes na associação de doenças emergentes. Além disso os mesmos, tem uma maior probabilidade de dar falhas ou erros em sua replicação. Justamente por esse motivo- erros-, que os mesmos evoluem mais rapidamente que um vírus de DNA (SANTOS, 2015).

Acredita-se que a patogenicidade de determinado vírus, se de por conta de seus erros em suas replicações, como também a velocidade com qual ele se replicara. Uma das várias formas de comparar um vírus de RNA, com um de DNA, além de já ser específico que o que mais tenha presença em questões de doenças serem os vírus com genoma de RNA. Os de DNA só conseguem que sua replicação seja concluída se esse processo acontecer no núcleo, enquanto a maioria dos de RNA se replicam no citoplasma. Um processo menos complexo e muito mais rápido (KORSMAN,2014).

A velocidade acelerada de replicação dos vírus de RNA, facilita que alterações evolutivas se tornem muito mais possíveis neste tipo de organismo. Tornando assim possível as mutações virais, não somente no quesito estrutural, mas também a habilidade de se adaptar a novos ambientes e também a novos hospedeiros ou células hospedeiras (SANTOS, 2015).

Um dos principais pontos relevantes nas mutações dos vírus é em relação aos receptores celulares, com a junção das proteínas virais. Com essa mutação a produção de proteínas que se liguem mais facilmente com os receptores celulares das células hospedeiras é maior e mais exata, específicas. Sendo este fator um dos responsáveis a associação da disseminação da doença, através da contaminação humano-humano (SANTOS, 2015).

1.6. *Coronavírus*

Descobertos na década de 60, o coronavírus foi um dos primeiros vírus que foi responsável pela transmissão da influenza. Os COVS como são chamados provem de uma família que seu genoma é construído por RNA de fita simples e sentido positivo. Eles são característicos por causarem de resfriados comuns a doenças mais complexas como a SARS-COV-2, (Síndrome respiratória aguda grave) (BASTIANELLO, et al 2020).

Oriundas da subfamília *Orthocoronaviridae*, o coronavírus é dividido em 39 espécies e 27 subgêneros. A mesma subfamília ainda é submetida a uma subdivisão de quatros gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, *Gammacoronavirus*. Sendo que os gêneros Alpha e Betas podem infectar mamíferos e até mesmo seres humanos. Já o Delta e Gamma infectam mais aves (BALASURIYA,2016).

Por ser de origem zoonótica, o coronavírus é mais comum em animais, sua contaminação se deu através da ingestão de animais ou animal infectado. Foi a primeira vez na história do vírus que a infecção conseguiu ultrapassar espécies (animal/ser humano), sendo subsequente a transmissão de humanos para humanos, causando muitas das vezes graves infecções respiratórias Josefa et al. (2020)

Segundo Vasconcellos (2011), que o conceito de zoonose não é somente doença animal como a OMS especifica, mas muito abrangente como: “*Doenças ou infecções naturalmente transmissíveis entre animais vertebrados e seres humanos*”.

Pode ser classificada como zoonose também aquelas patologias onde o agente patogênico circula livremente pela população humana sem ter um contato direto com os animais, como foram descritos os dois surtos epidêmicos anteriores de SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) (KHALIL, KHALIL, 2020)

O coronavírus é microrganismo com uma alta seletividade a respeito de seus hospedeiros. Por exemplo os vírus que correspondem a subfamília *Coronavirinae*, possuem uma capacidade de infectar mamíferos desde de animais á humanos. A seletividade do mesmo está intimamente ligada também a região ou sistema que o vírus irá danificar. O mais danificado nos humanos é o sistema respiratório, isso explica o nome dado ao mesmo (BALASURIYA, 2016).

Alguns dos fatores da China ser o país onde os dois surtos de corona se iniciarem se deve ao fato de que animais silvestres como os morcegos vivem em comum acordo com a população chinesa e também com os animais de criação como os gados. Outro importante fator está relacionado também a cultura chinesa, os quais estão acostumados a consumirem animais ou ainda vivos, ou recentemente abatidos, sendo responsável assim pela maior parte da transmissão viral (FAN, ZHAO, SHI e ZHOU,2019).

Khalil, (2020), diz que o morcego é o mamífero considerado os hospedeiros naturais do CoV, mesmo assim os vírus semelhantes ao SARS-CoV-2, ainda são incertos até mesmo nos hospedeiros naturais (morcegos). Toda via, tem-se evidencias claras de que o Pangolim-malaio (*Manis javanica*), seja sim o responsável pela origem da SARS-CoV-2. Por meio de análises pulmonares realizadas em dois animais, muito próximo a data dos surtos, foi se descoberto um coronavírus que recebeu o nome de Pangolim-CoV, que possui uma enorme

familiaridade com SARS-CoV-2, o único até o presente momento com tanta semelhança.

Em outros estudos afirmam que os pangolins estudados e que nos mesmos foram encontrados o vírus semelhante ao do nCov19, foram obtidos em operações contra o tráfico ilegal de animais silvestres oriundos do sudeste da Ásia. Mesmo assim no mesmo estudo também se afirmar que essa espécie pode conter o vírus, independentemente dos morcegos ou outro mamífero que contenha alguma semelhança (LAM et al, 2020).

Foram registrados dois surtos de coronavírus os últimos 20 anos, em dois países totalmente distantes. A primeira nos anos de 2002 e 2003, na China alcançando 32 países e mais de 8000 casos e 900 óbitos. O vírus desse ano foi denominado como SARS-COV (Síndrome Respiratória Aguda Grave). Já a segunda aconteceu nos anos de 2012 na Arábia Saudita, recendo o nome de MERS-COV, (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), causando 2496 casos e 868 óbitos em 25 países (SILVA et al, 2021)

Em dezembro de 2019, um novo beta coronavírus identificado como causador da covid-19, surgiu em Wuhan, pequena província de Hubei na China. Onde foram hospitalizadas quatro pessoas com pneumonia grave, que não respondiam aos tratamentos intervindos até o momento. Após uma longa investigação dos casos, fora encontrado um fator em comum entres os mesmos, o mercado de frutos do mar (SILVA et al, 2021; DUARTE, 2020; ALBUQUERQUE, 2020).

Com poucos dias os quatro pacientes já somavam um total de 7.818 casos confirmados e em janeiro de 2020, já era considerada uma epidemia global, poucos dias depois OMS já declarava estado de emergência publica (LAM et al, 2020).

Uma breve investigação realizada no mercado de frutos do mar, considera o mesmo como provisoriamente o ponto de transmissão do vírus ao ser humano (SAFÁDI, 2020; SILVA et al, 2021; LAM, et al, 2020).

De acordo com, Lam (2020), o mercado de frutos do mar, era um local onde a venda ilegal de animais, tanto selvagens quanto domésticos acontecia de forma deliberada e normal.

Desenvolveu-se uma hipótese de que o transmissor intermediário do Sars, possa não ser o morcego, mas sim a espécie *Paradoxurus hermaphroditus*, ou como popularmente civeta de palmeira asiática. Animal noturno, que se assemelha muito com morcegos (ALBUQUERQUE, 2020).

Entretanto não há nenhuma prova concreta de que a transmissão do SARS, tenham ocorrido através de animais (SILVA et al,2021). Mesmo que em seu texto Xinhau, (2020) e Duarte (2020), afirmem que foram encontradas a presença de cepas do coronavírus em amostras no mercado de frutos do mar.

Referencias

ALBUQUERQUE, Lidiane, P; SILVA, Raniella, B; ARAÚJO, Regina, M, S. COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. **Revista prevenção de infecções e saúde**. 2020a DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10432> .

BALASURIYA, Udeni B. R. Coronaviridae. In: MCCEY, D Scott; KENNEDY, Melissa; CHENGAPA, M.M. **Microbiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Cap. 62. p. 710-736.

BARBOSA, Aline Aparecida da Silva. Virus e Virologia. In: MADIGAN, Michael, T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed,2016a. Cap. 8,9 p 272-317.

BASTIANELLO, Helena Centeno et al. Diferença do coronavírus entre espécies. 16º mostra de iniciação científica- congrega. Disponível em: < <https://revista.urcamp.tche.br/>> Acesso em: set, 2021.

BORGES-OSÓRIO, M. R, ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 3 Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BUTEL, Jane, S. Virologia. In: BROOKS, Geo, F. et al. **Microbiologia Médica: de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap, 21. p 407-430; Cap 41. p 613-618.

Cooper, G. M. (2000). DNA repair. In **The cell: A molecular approach** (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9900/#_A802 > Acesso em: 09 dez, 2021.

DUARTE, Phelipe, M. COVID-19: Origin of the new coronavirus. **Brazilian Journal of Health Review**. V.3, n.2, p 3585-3590, 2020.

FAN, Yi et al. "Bat Coronaviruses in China." **Viruses** vol. 11,3 210. 2 de março de 2019, doi: 10.3390 / v11030210

FADER, Robert, C; ENGELKIRK, Paul, G; DUBEN-ENGELKIRK, Janete. **Burton Microbiologia para as ciências da saúde**. 11 ed°, Rio de Janeiro. Guanarabara Koogan, 2011.

FRANÇA, Fernanda Stapenhorst; LEITE, Samantha Brum. **Micologia e Virologia**. Porto Alegre: Sagah, 2018.

GRIFFITHS, A.J.F. **Introdução a Genética**. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2009.

HOLMES, E.C. 2011. **What does viral evolution tell us about virus origins?** J. Virol. 85: 5247-5251.

HUNT, Margaret. Virologia. **Microbiologia e Imunologia**; Carolina do Sul (EUA0, 2021. Disponível em: < <https://www.microbiologybook.org/Portuguese/virol-port-chapter2.htm>> Acesso em: 06, nov, 2021.

JOSEFA, A.; GOMES, C.; SILVA, R. **C756 Construção do saber sobre COVID-19 [recurso eletrônico] / Organizadoras : Aurilene J . Cartaxo G . de Arruda , Daiana Beatriz de Lira e Silva . - João Pessoa : Editora do CCTA , Formato : ePDF Requisito do Sistema : Adobe Acrobat Reader ISBN : 978-65-5621-081-0 UFPB / BS-CCTA.**

KHALIL Omar. A. K, KHALIL Sara S. SARS-CoV-2: taxonomy, origin and constitution. **Rev Med** (São Paulo). 2020 set. -out.;99(5):473-9. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>

KORSMAN, Stephen N. J. *et al.* **Virologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2014.

LAM, T, T. Y et al. **Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in Southern China.** Nature, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485> .

MURRAY, Patrick, R; ROSENTHAL, Ken. S; PFALLER, Michael, A. Classificação, Estrutura e Replicação dos vírus. In: MURRAY, Patrick, R; ROSENTHAL, Ken. S; PFALLER. **Microbiologia Médica** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. Cap. 4 p. 158-239.

NICO, D.; CONDE, L.; MAIA, R. **Coronavírus : histórico e potenciais vacinas**. 2020, p. 37–44.

QUINN, P.J. *et al.* **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. São Paulo: Artmed, 2005.

RIDLEY, Mark. **Evolução**. 3 Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira *et al.* **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHAEFER, G.B, THOMPSON, J.N.JR. **Genética Médica: Uma abordagem integrada**. Porto Alegre, AMGH, 2015

SILVA, Tayná Oliveira da, et al. SARS-COV, MERS-COV e SARS-COV-2: uma revisão narrativa dos principais coronavírus do século. **Revista brasileira de Revisão de saúde**. V.4. n.1, p49-1439 / Jan-Fev 2021.

SNUSTAD, D.P. **Fundamentos de Genética**. 4^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.

STEPHENS, P.R.S et al. Virologia in: MOLINARO, E.M, CAPUTO, L.F.G, AMENDOEIRA, M.R.R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. V.3 Rio de Janeiro. EPSJV, 2013. Cap. 2 p. 125-220.

TORTORA, Gérard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. São Paulo: Artmed, 2017.

VASCONCELLOS, Silvio, A. **Zoonoses conceitos**. 2011. Disponível em: < https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1759266/mod_glossary/attachment/11383/zoonoses%20conceitos.pdf > Acesso em: maio, 2021.

XINHUA. China's CDC detects a large number of new coronaviruses in the South China seafood market in Wuhan. 2020. Disponível em: < http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/27/c_138735677.htm >

2. ARTIGO

SARS-COV-2: ESTUDO SOBRE AS LINHAGENS DE PREOCUPAÇÃO (VOC'S), DO NOVO CORONAVÍRUS

VISICATI, A.B.F¹, MIKALOUSKI, U²

RESUMO

O coronavírus já não é o mesmo desde 2019. Com sua alta taxa de transmissão, é notório que mutações surgiriam com esse vírus. Essas mutações, ou variantes tem preocupado a OMS, principalmente por conta dos níveis ainda mais altos de transmissão. Quatro variantes, de 43000 ao redor do mundo, vem sendo caracterizadas como variantes de preocupação (VOC). Diferenciar essas variantes é importante para que possa se esclarecer as diferenças e semelhanças entre elas.

PALAVRAS- CHAVES: Variantes, mutações, transmissão, covid 19, Brasil

ABSTRACT

The coronavirus has not been the same since 2019. With its high transmission rate, it is notorious that mutations happen with this virus. These mutations, or variants, have been of concern to the WHO, mainly because of the even higher levels of transmission. Four variants, out of 43,000 around the world, have been characterized as worry variants (VOC). Differentiating these variants is important to clarify the differences and similarities between them.

KEY WORDS: Variants, mutation, streaming covid 19, Brazil.

2.1. INTRODUÇÃO

Coronavírus ou como chamado popularmente covid-19, é um vírus zoonótico, que tem e teve a capacidade de cruzar espécies e hospedeiros, começando a infectar seres humanos. Teve seu primeiro contato com os mesmos em um mercado de frutos do mar e animais vivos muito comum na cidade de Wuhan, em uma pequena província chinesa no final do ano de 2019 (SÁFADI, 2020).

Existem diversos tipos de coronavírus, que em sua maioria são responsáveis por acometerem os animais. Todavia sete são os tipos específicos de corona que causam doenças aos seres humanos. Podendo apresentar de um resfriado comum até uma pneumonia fatal. Três desses setes tipos tem causado grandes surtos de pneumonia mortal nos últimos 20 anos. Sendo eles: SARS-COV (2002), causadora da síndrome respiratória aguda grave (SARS); MERS-COV (2012), causando a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS); e por fim SARS-COV-2 (2019), responsável pelo coronavírus (COVID-19), (TESINI, 2020).

Em dezembro de 2019, em Wuhan na China, foi se identificado quatro casos de pneumonia sem causa definida. A maioria dos pacientes interligados a um único fator, o mercado de frutos do mar. Algum tempo (dias) após, o patógeno foi se identificado como o novo coronavírus (SARS- COV-2), (LU,2020).

Em poucos dias os quatros primeiros pacientes já faziam uma somatória de 7.818 pessoas contaminadas, em menos de um mês a Organização Mundial da Saúde (OMS), já declarava estado de emergência pública. No dia 11 de março, a OMS, declarava pandemia devido ao novo vírus (LAM et al, 2020).

Provenientes do *Betacoronavirus*, (HCoV-HKU1), o coronavírus é um vírus que tem como parte de sua estrutura, o capsídeo viral, o envelope viral e o seu genoma que é composto por RNA de fita simples (TORTORA, 2017; FRANÇA, 2018). Para que uma partícula viral esteja completa, é necessário que tenha quatro importantes proteínas em seu envelope viral, sendo elas: Spike (S), a de membrana (M), a do envelope (E), e a do nucleocapsídeo (N) (Ministério da Saúde, 2020; DHAMA et al, 2020).

Entretanto para os COVS, denominação dos vírus do coronavírus não se é necessário a presença das quatro proteínas essenciais. Podendo o mesmo se tornar uma partícula viral infeccioso sem a presença de todas as proteínas. A ausência de

qualquer uma das proteínas é suprida pela codificação de proteínas adicionais, que o coronavírus consegue realizar (BRISON, 2014).

Sendo de conhecimento o potencial da linhagem dos Covs em codificar proteínas que o mesmo não possui e também levando em consideração as informações como: sua alta prevalência e distribuição global e a, as possibilidades de recombinação genética com sua interação com o organismo humano o surgimento de novas cepas do coronavírus é notória (SÁFADI, 2020).

Korsman (2014), diz em um dos seus trabalhos que todo e qualquer organismo é mutável, e os vírus não são tirados dessas extensas listas de seres. A mutação que ocorre nos vírus é resultado das falhas e erros na replicação acelerada dos seres não vivos. Essas mutações dão a estrutura do vírus muitas das vezes formas mais evoluídas e com mais patogenicidade. O resultado dessas mutações sobre o coronavírus são as diversas linhagens/ variantes que possuímos do mesmo vírus. Sendo elas: B.1.1.7- Linhagem Alpha, (Reino Unido) B.1.351- Linhagem Beta (África do Sul) P1- Linhagem Gamma (Amazonas- Brasil), B 1.617- Linhagem Delta (Índia- Delta) (FREITAS et al. 2021).

O presente estudo tem como objetivos, distinguir as variantes de preocupação, realizando uma análise onde possamos encontrar semelhanças e diferenças entre elas. Debatendo as mudanças estruturais e evolutivas tendo como complemento as consequências que cada variante deixou na população.

2.2. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008, p.50), “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos.

A seguir estão descritas as fontes que forneceram as respostas adequadas à solução do problema proposto: Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados google acadêmico e também boletins informativos semanais do ministério da saúde, publicados nos últimos seis meses de 2020 a setembro de 2021. Complementando a pesquisa foi utilizado dados e informações obtidas através de centros de pesquisa e entidades de referência relacionadas com a área da saúde, como: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, entres outras.

Foram utilizados 29 artigos internacionais e nacionais, disponíveis online em texto completo. Os seguintes descritores foram aplicados: Variants, mutation, streaming covid 19, Brazil.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem o coronavírus no Brasil e conseqüentemente a temática, e foram excluídas aquelas que não atenderam a temática.

Ainda como critério de exclusão, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos selecionados e excluídos aqueles que não se referiam as linhagens as quais me propus falar no meu trabalho.

2.3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

Foram obtidos ao final do levantamento bibliográfico 455 artigos científicos, após a leitura dos resumos foram excluídos 426 artigos que não apresentaram relação com a temática.

Ao longo dos últimos 22 meses, temos vistos e sentido as inúmeras mutações do vírus da SARS, o SARS-COV-2 (coronavírus). As divergências de ideias sobre o tema já se dão início com o surgimento das mutações.

Ou et al (2020), diz que a alta de infecção do vírus é o que tem proporcionado as oportunidades para que ocorra a disseminação de novas mutações e linhagens, propagando assim ainda mais o vírus na população.

Boehm et al (2021), concorda em partes com as ideias de Ou. Todavia completa dizendo que não somente a alta taxa de infecção como também as diferentes cargas virais e o aumento da imunidade da população para com o vírus acabam resultando nos diversos sequenciamentos genéticos do vírus.

O conceito dos dois autores não foge da ideia central de que: todo e qualquer organismo, estão propensos a sofrer mutações, evoluir. Não podendo excluir os vírus.

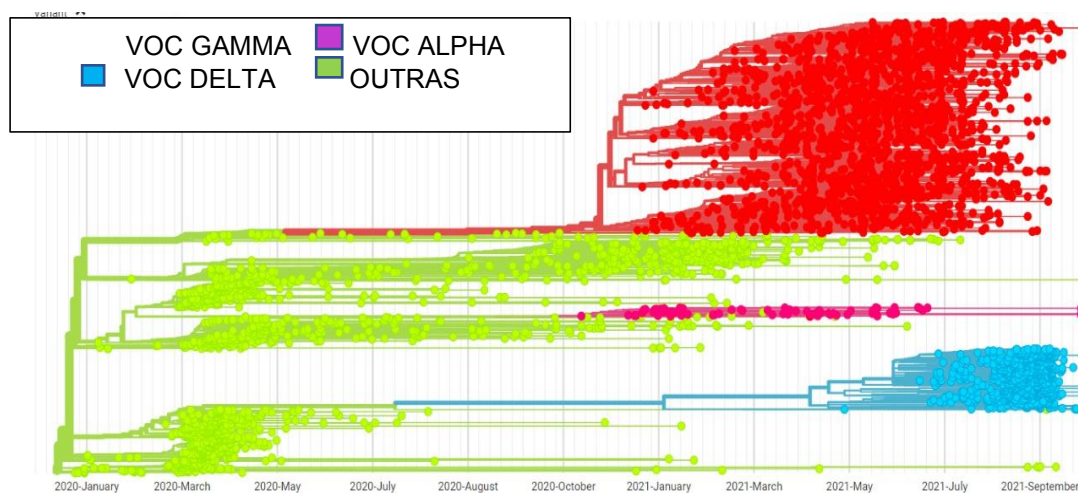
Alterações genéticas, nada mais são do que a própria teoria da coevolução, a qual diz: Que todo organismo se evolui como forma de sobreviver as mudanças em seu meio.

Dados obtidos pela Fio Cruz em setembro, (2021), mostra que já se tinha um total de 43000 mutações genéticas no Brasil, sendo que 90% desse número é referente a variante Delta, proveniente da Índia. No mundo essas mutações ultrapassam os 4 milhões de sequenciamentos genéticos, segundo GISAID.

No Brasil grande parte desse elevado número de genomas, são correspondidos também pelo aumento na diferenciação dos genomas de determinadas linhagens. Variantes que tiveram origem em dezembro de 2020 por exemplo já não são mais as mesmas.

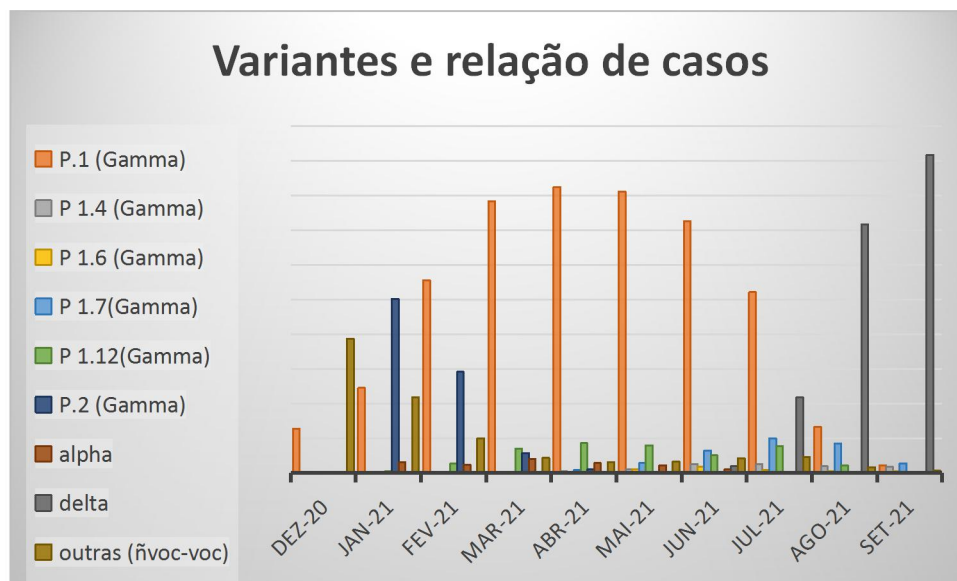
Na figura a seguir, podemos entender esse fato, de origem a linhagem B.1.1.23 (em vermelho), deu origem a variante P.1, desta variante, inúmeras já se replicaram e juntas causaram no período de março a maio o caos em território brasileiro. Aumento consideravelmente o número de casos referentes a essas linhagens (Gráfico 1).

Figura 1- Painel genômico das linhagens emergentes no Brasil



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (Fio Cruz), 2021/ Alteração da Autora.

O mesmo se aplica a linhagem B.1.1.617, variante Delta em verde, que vem crescendo nos últimos dois meses o número de genomas sequenciados (Imagem 1), tanto quanto o seu número de casos no Brasil no período de julho a setembro de 2021. (Gráfico 1).

Gráfico 1- Variantes de relevância no Brasil

Fonte: Rede genômica Fio Cruz

Dentro deste alto número quatro variações foram as que mais chamaram a atenção da comunidade científica, que receberam pela ONU o termo de VOC, em inglês *variants of concern*, (variantes de preocupação). Esse termo está muito relacionado às consequências que essas variantes causam. Seja ele no aumento no número de casos ou no crescimento do número de mortes.

Entretanto a também aquelas linhagens que não são taxadas como de preocupação, todavia ainda estão sendo acompanhadas, afim de qualquer nova mutação a mesma se tornarem preocupantes, essas linhagens receberam pela ONU, o título de VOI em inglês *variants of interest* (Variantes de Interesse).

Rambaut et al (2020), identifica pelo menos três destas quatro mutações identificando as com o nome da linhagem e o local onde as mesmas foram identificadas pela primeira vez. B 1.1.7 (Reino Unido), B 1.351 (África do Sul) e P.1 (Brasil- Amazonas).

A última linhagem foi identificada somente no início de 2021, com o aumento no número de mortes por covid na Índia. B. 1.617.2 (Índia), ainda vem tendo um destaque por conta de sua maior facilidade de transmissão e a sua maior taxa de mortalidade (DOUGHERTY et al, 2021).

Dentro da estrutura do vírus, no envelope viral contém uma das principais estruturas do vírus, as quatro proteínas: De membrana (M), do envelope (E), do nucleocapsídeo (N), e pôr fim a proteína Spike (S).

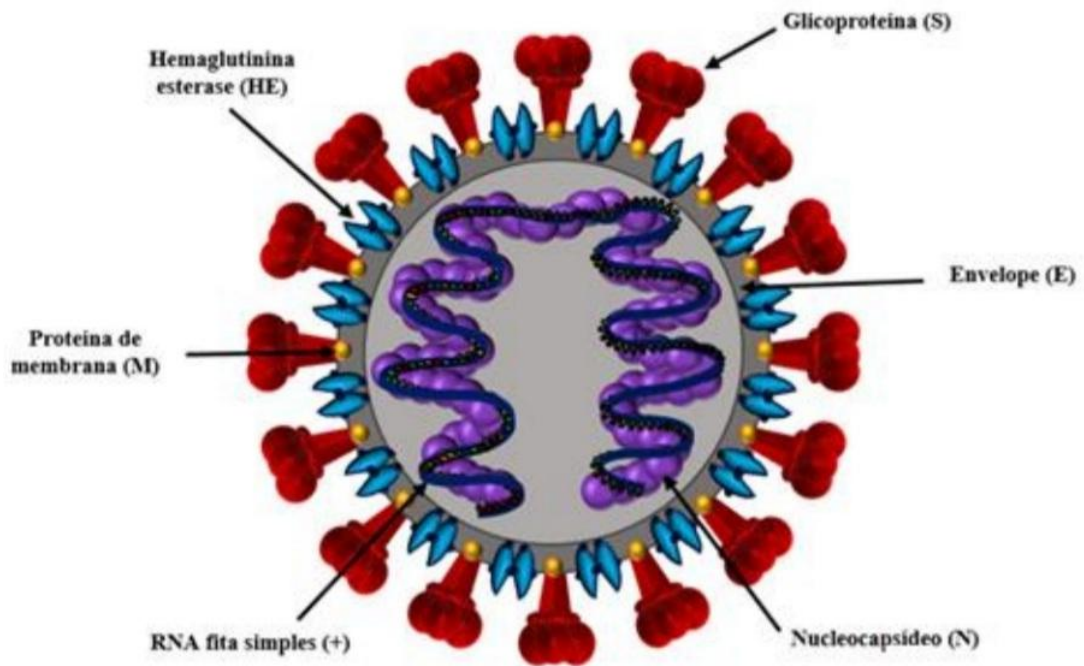


Figura. 2: Modelo da estrutura da partícula viral do SARS-COV-2. O genoma se encontra na área central, juntamente com as proteínas do nucleocapsídeo (N). Observa se também que no envelope encontramos as proteínas de membrana, as proteínas Spike e também um complexo de Hemaglutinina esterase.

As proteínas S então ganhando um maior destaque por conta de diversos motivos, dentre eles e, porém, não menos importante é seu formato de coroa, que logo por conta disto, auxilia determinando o nome da patologia (coronavírus). E um dos principais motivos são suas funções vitais no vírus, como: "Ligar-se aos receptores celulares, desencadear a ligação-célula e induzir a fusão entre a célula e o vírus" (ALBURQUEQUE, 2020b).

Sajad et al (2020), em seu texto diz que essa proteína fortemente glicosílica, é a responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira. Sendo comparada com o vírus da SARS-COV (2002), pela sua alta afinidade com o receptor ACE2.

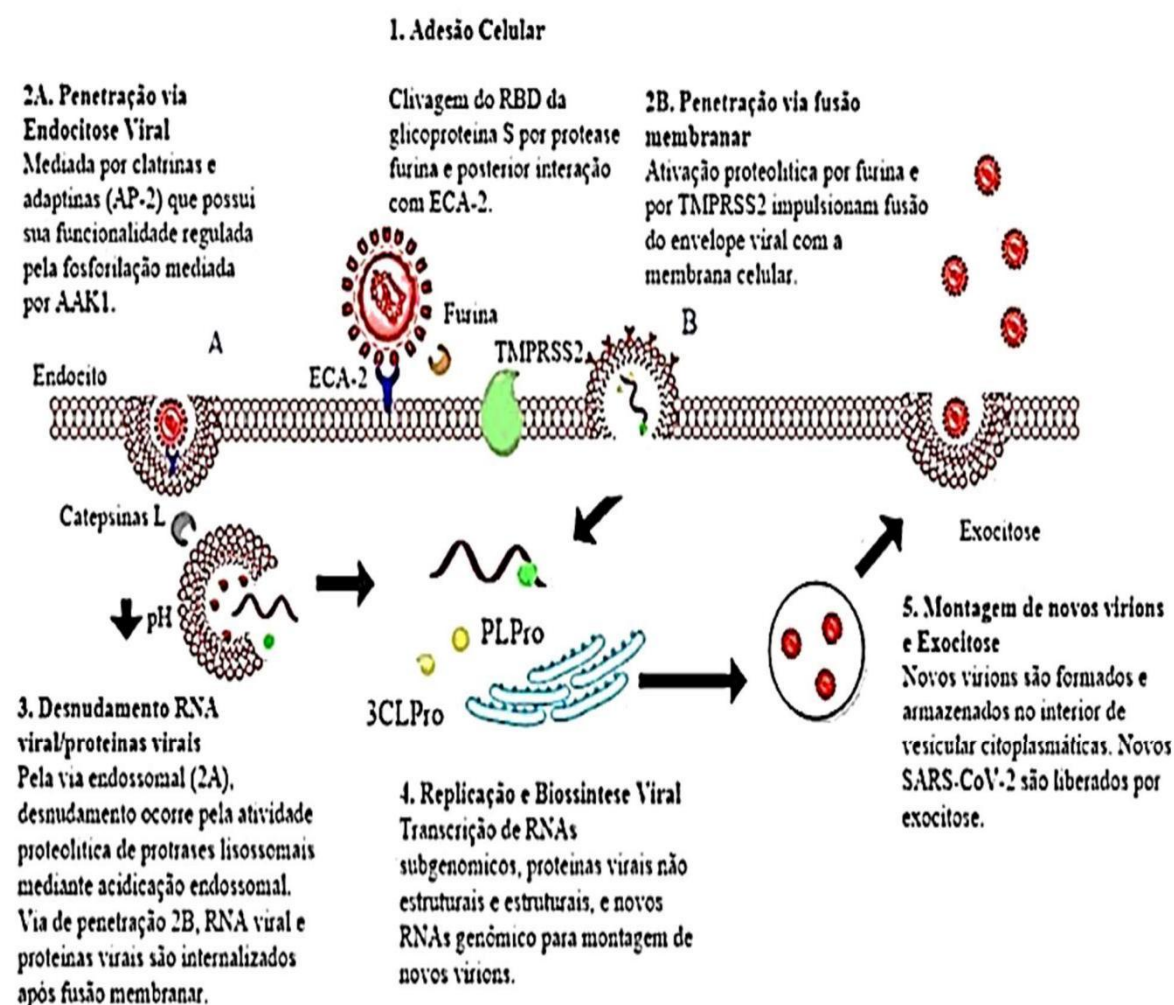
A proteína ACE2, é o receptor humano relacionando o com a SARS-COV-2. Presente em inúmeras a células e também em diversos tecidos, como: pulmonar, cardíaco, renais, entre outros. A mesma tem como função criarem uma barreira

protetora que garantira a segurança dessas estruturas. Além também de estar presente na troca gasosa (Oxigênio, por Dióxido de carbono), entre os vasos sanguíneos e os pulmões (PILLAY, 2020).

A ACE2, nada mais é que uma estrutura semelhante a enzima ACE em português ECA. Que é responsável por realizar a regulamentação da pressão arterial através do Sistema- renina- angiotensina. O que difere essas duas estruturas são que: A nova linhagem ACE2 possui a capacidade de realizar o papel inverso da proteína ECA, ou seja, enquanto a ECA é uma proteína vasoconstritora realizando o aumento da pressão, a ACE2 é uma proteína vasodilatadora fazendo com que a pressão cardíaca diminua (OLIVEIRA, 2021)

Ainda assim, Triggler et al (2021), complementa a ideia e aprofundando mais, citando que está na estrutura das glicoproteínas (proteínas S), existem duas subunidades, que estão estreitamente relacionadas a virulência e infectividade do vírus, sendo elas S1 e S2. A subunidade S1 é onde encontramos receptor RBD que irá se ligar ao receptor celular RBM. Já a subunidade S2, é a unidade que sediará a fusão da membrana celular do hospedeiro através da endocitose. (Figura 3)

Figura 3: Ilustração esquemática das etapas de infecção viral pela SARS-COV-2



Wall et al, (2020), correlaciona a subunidade S1 juntamente com a região de domínio (RBD), com a ligação ao receptor celular do hospedeiro o ACE2, auxiliando a partícula viral a adentrar na célula hospedeira.

Em contrapartida Xia et al (2020), afirma que a subunidade S2 desempenha também uma importante função ao auxiliar na entrada do material viral ao organismo do hospedeiro.

Mesmo havendo discordância em sua opinião, Wall et al, (2020), complementou e concluiu que a interação das estruturas presente na proteína Spike, RBD (domínio de ligação ao receptor), com o receptor ACE2 (do hospedeiro), contribuiu em elevados números, para os aumentos nas taxas de infecção e também nos números elevados de transmissão do vírus.

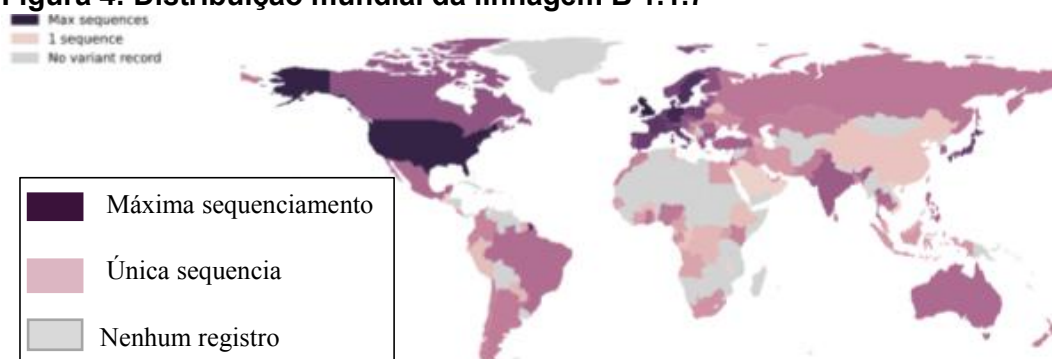
Estudos realizados por Bhandari et al (2020), afirmam que 70% das identificações de coronavírus do gênero beta isolados em morcegos e humanos, mostraram que: em sua estrutura as subunidades S1 eram de idêntica função.

As frequentes mutações que acometeram essa estrutura possibilitaram o vírus a se potencializar em níveis de transmissão e também a sua fuga do sistema imune. Consequências essas que estão implícitas nas quatro variantes de preocupação, a qual se dará ênfase.

2.3.1. LINHAGEM ALPHA, B 1.1.7 (REINO UNIDO)

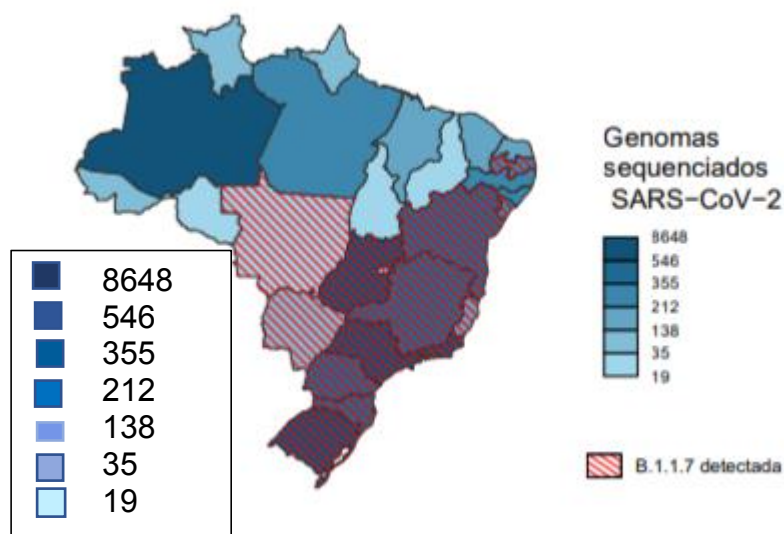
Identificada em setembro de 2020, a linhagem alpha proveniente do Reino Unido. Já foi identificada e notificada em 170 países de todo o mundo. (Figura 4). Em território brasileiro a mesma só foi identificada em dezembro do mesmo ano (2020), já sendo notificada em 14 estados brasileiros.

Figura 4: Distribuição mundial da linhagem B 1.1.7



Fonte: GISAID/ FIO CRUZ/ Alterada pela autora

Figura 5: Distribuição da linhagem B 1.1.17 em território brasileiro.



Fonte: GISAID/ FIO CRUZ/ Alterada pela Autora.

Possuindo uma mutação viral no gene N501Y, esse possibilita o vírus a ter uma maior facilidade de se adentrar no organismo do hospedeiro. A VOC 202012/01, está relacionada a duas melhoras na partícula viral. O aumento na sua carga viral e também na sua taxa de infecção.

Dados do Ministério da Saúde, confirmam que comparando essa linhagem com as demais, que são consideradas como não vocs, a taxa de infecção e seu período de incubação são expressivamente altas. A taxa de infecção é cerca de 1,35 vezes maior que as Não-VOCS e seu tempo de incubação é 0,06 menor que as mesmas.

Sendo de conhecimento as estruturas que acometem a entrada do vírus na célula hospedeira, vale ressaltar que a variante alpha, possui em sua região de domínio a alteração N501Y, que garante a essa linhagem uma maior afinidade com o receptor ACE2, garantindo uma maior facilidade na entrada da partícula viral.

Uma outra mutação que confere melhorias as novas linhagens desta variante são as alterações no gene L18F, que garante a ela uma vantagem de cerca de 1,7 vezes mais a possibilidade de reprodução.

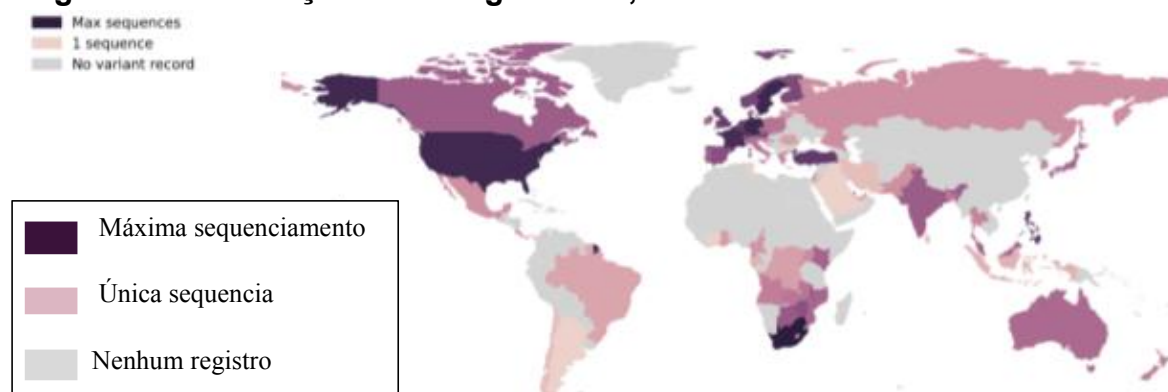
A linhagem B 1.1.17 foi a primeira a conseguir reinfectar animais domésticos. Ou seja, cruzar novamente a espécies. O primeiro caso aconteceu em Chipre, ilha localizada no mediterrâneo. Um gato doméstico foi identificado com essa linhagem após passar pelo período de infecção com seu dono, apresentando: problemas

cardíacos e oculares como sinais clínicos. Estudos apontam que os animais domésticos que ficam em companhia com seus tutores infectados por essa variante têm um período de 3 a 6 semanas de contágio (CURUKOGLU et al, 2021)

2.3.2. LINHAGEM BETA B 1.351(ÀFRICA DO SUL)

Proveniente da África do Sul, e identificada em dezembro de 2020, a linhagem VOC 20H/501Y.V2. Já havia sido identificada em 110 países do mundo no Brasil a mesma só foi notificada em dois estados; São Paulo e Bahia.

Figura 6: Distribuição da linhagem Beta, mundialmente.



Fonte: GISAID/ FIO CRUZ/ Alterada pela Autora.

Figura 7: Distribuição da linhagem beta em território brasileiro



Fonte: GISAID/ FIO CRUZ/ Alterada pela autora.

Essa variante possui alterações nos genes E484K e K417N, a qual proporciona ao vírus uma melhor fuga ao sistema imune. Em comparação à

partícula viral inicial a linhagem B 1.351, é cerca de 4,62 vezes mais receptiva a ligação entre o domínio RBD e o receptor ACE2.

Em algumas literaturas dizem que a combinação das mutações N501Y, E484K e K417N, possuem a função de potencializar a ampliação do SARS-COV-2.

Para outros, por meio de análises moleculares que foi-se surgindo a maior flexibilidade nas alças do complexo RBD com o receptor ACE2, é o fator contribuinte para o aumento de infecção da variante.

Em uma revisão no Qatar, com a finalidade de controle a essa variante foi se notado que a mesma, possui um grau de severidade maior que a linhagem alpha, pois a porcentagem da variante beta do portador do vírus necessitar de um leito na UTI é 1,49 vezes maior que a B 1.1.7, e a chances de morte comparada com a mesma variante é cerca de 1,57 vezes maior.

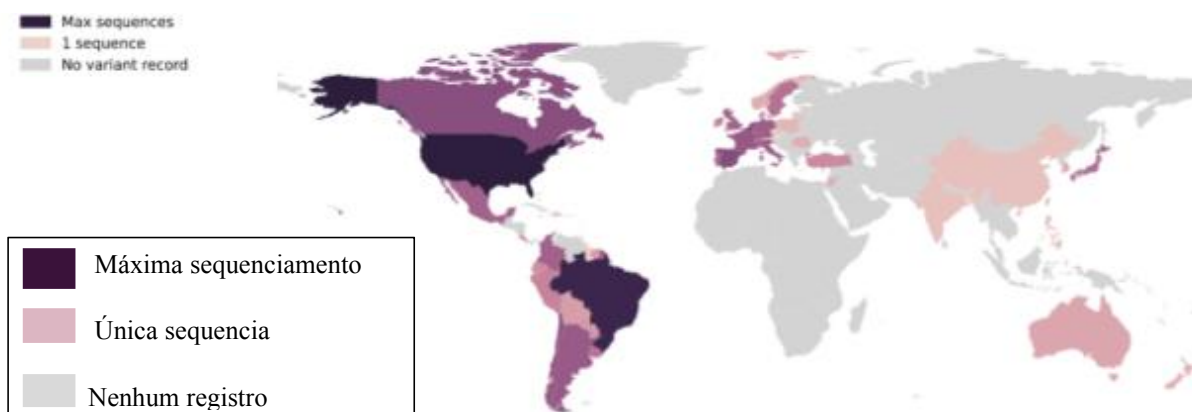
Isso tudo por conta da característica associada a essa linhagem de que a mesma, tem uma capacidade maior de alterar a função do anticorpo ACE2 para que o mesmo, consiga não terminar a ligação com o antígeno, acontecendo assim a fuga dela do sistema de defesa do hospedeiro.

2.3.2. LINHAGEM GAMMA P.1 (MANAUS- BRASIL)

Notificada por autoridades japonesas, a ONU em janeiro de 2021, a linhagem gamma foi identificada através de quatro japoneses que voltaram de Manaus, Amazônia -Brasil. Em datas quase semelhantes o Brasil registrou, que a variante brasileira já estava circulando desde outubro de 2020 em todo estado do Amazonas.

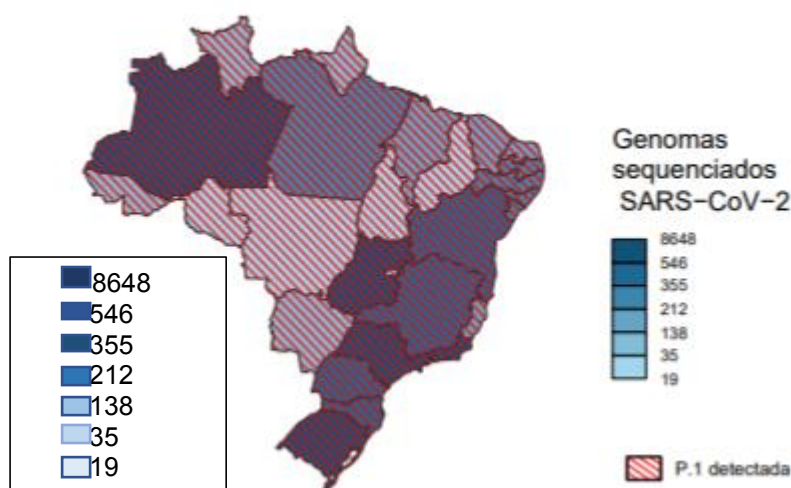
Tendo já tendo circulado em um total de 70 países e no Brasil, já estando em todos os estados brasileiros. A variante possui um grupo de alterações genéticas, mas sem nenhum vínculo com outras variantes, a linhagem VOC P.1, possui alterações em três genes: N501Y, E484K e K417N.

Figura 8: Distribuição mundial da linhagem P.1



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (Fio Cruz), 2021, alterada pela autora

Figura 9: Distribuição Nacional da linhagem P.1



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (Fio Cruz), 2021/ Alterada pela autora.

Estudos mostram que as mutações referentes ao gene E484K proporciona a variante a redução da afinidade dos anticorpos que seriam capazes de neutralizar a região de domínio RBD, aumentando assim a sua afinidade com os receptores celulares ACE2.

Responsáveis por conceder ao vírus o seu maior aumento de número de transmissão, essas alterações também podem ser definidas como pivô da fuga dessa linhagem ao sistema imunológico. Pois a alteração citada acima proporciona ao vírus a capacidade de reduzir a ligação antígeno/ anticorpo realizados na região de domínio juntamente com o receptor ACE2.

Em comparação com o vírus original, a variante P.1 chega a ter uma afinidade duas vezes maior com as regiões de domínio e receptor do hospedeiro que a primeira partícula viral em Wuhan.

Entretanto, apesar desta linhagem ser considerada uma das mais fortes em comparação a inicial. Stefanelli et al (2021), afirma que a mesma não conseguiu ultrapassar os números de transmissão da linhagem Alpha, na Itália. Pré supondo que essa linhagem tenha uma taxa de transmissão inferior à da linhagem alpha.

2.3.3. LINHAGEM DELTA B.1.617.2 (ÍNDIA)

Detectada na Índia em dezembro de 2020, sendo somente notificada a OMS em janeiro de 2021, a linhagem que originalmente era a B 1.617, já se ramificou em mais três genomas específicos e distintos, sendo eles as linhagens: B 1.617.1, B 1.617.2, B 1.617.3. Destacou se dentre essas a variante B 1.617.2 que em maio de 2021 foi declara primeiramente pelo governo do Reino Unido e após isso a OMS, como variante de preocupação VOCS.

Tratando se de três variantes distintas suas atuações ao redor do mundo e em território brasileiro foram diferentes. A linhagem B 1.617.1 (Kappa), teve um curto período de destaque, entre final de março (2021), a abril deste mesmo ano, quando seus números caíram drasticamente. Durante esse curto período circulou entre 53 países. Entretanto ainda no Brasil, ainda não foi identificado em nenhum estado.

A variante B 1.617.2, mais conhecido como linhagem delta, se tornou dominante em abril de 2021. Com sua tamanha demanda de transmissão em países europeus. Uma das características dessa linhagem são suas inúmeras mutações em diferentes genes. Essas alterações estão presentes não somente na proteína de pico Spike, como também em outras duas importantes proteínas de pico: proteínas de membrana e também as proteínas do nucleocapsídeo.

Uma das mutações com mais destaques são as que acontecem no gene L452R, onde as alterações nesse gene estão amplamente associadas com o aumento na transmissibilidade e também na fuga dessa linhagem do sistema imunológico ou em outros termos: a redução no potencial de neutralização desta.

Atingindo cerca de 142 países, e estando em circulação na grande maioria dos estados brasileiros, 24 estados, com dados mais exatos. Essa linhagem ainda vem sendo considerada de preocupação por apresentar a sua identidade na grande maioria dos casos ainda existentes.

Por fim, a linhagem B 1.617.3, que esteve em circulação em 7 países, e nem ao menos chegou a sair da zona de baixa preocupação para a comunidade científica.

Tão transmissível como a linhagem alpha, a maior demanda no número de casos por essa variante está relacionada a três possíveis motivos sendo: escape imunológico, imunidade suficientemente neutralizada e o descuido comportamental social contribuindo para níveis maiores de contaminação.

Essa variante é característica por apresentar uma maior carga viral e níveis reduzidos das imunoglobulinas do tipo G (IgG). Pacientes infectados com a variante delta apresentaram níveis mais elevados de RNA viral em suas amostras clínicas.

Simulações realizadas para avaliar o comportamento desta variante, observaram um comportamento diferenciado e dinâmico em relação a região de domínio do RBD. Várias foram as modificações: estabilidade, flexibilidade, compactação e também e mais importantes alterações nas ligações que acontecem nessa região.

Sendo a segunda variante a ser identificada em animais. Nove leões em um zoológico na Índia, foram identificados com a nova variante delta.

Ainda é considerado uma variante de preocupação, por ter um conjunto de inúmeras mutações, entretanto suas mutações são diferentes em cada país que a mesma já passou. No Brasil, pelo menos 10 foram as mutações que garantiram ao vírus formas diferentes de entrada do mesmo ao sistema hospedeiro.

Em circulação em oito estados brasileiros somente nos últimos seis meses de 2021. A linhagem delta apresenta quatro mutações que não estão correlacionadas, em quatro estados SP, PR MA, e GO.

2.3.4. LINHAGEM ÔMICRON - B. 1.1.529 (ÁFRICA DO SUL)

Mais uma nova linhagem vinda da África do Sul, a variante Ômicron, foi identificada em 24 de novembro de 2021 e já foi considerada pela OMS como variante de preocupação dois dias após sua notificação, na sexta feira ,26 de novembro de 2021.

Foi promovida como uma variante de preocupação por ser a linhagem com mais mutações já descobertas até hoje. Cerca de 50 novas mutações, sendo que 30 dessas mutações estão relacionadas intimamente com a estrutura considerada chave para entrada do vírus como também da atuação do sistema imunológico. A proteína Spike.

Associada com o caos e com o terrível aumento nos números dos casos nas últimas semanas na África, teve seu primeiro caso confirmado em 9 de novembro de 2021, e já apresenta casos em cerca de 20 países sendo o primeiro caso confirmado no Brasil no dia 30 de novembro de 2021.

Em um breve momento, evidências preliminares dizem que essa nova variação pode e deve aumentar a taxa de reinfeção do vírus sendo comparada a outras quatro linhagens de preocupação.

O teste de identificação para essa linhagem vem sendo o PCR, que consegue o diagnóstico através da detecção de três genes alvos. Entretanto, nesta linhagem um desses genes alvos não consegue ser detectado, esse fato recebe o nome de “falha do gene S”. Realizando esse teste já foi possível perceber que essa variante consegue ser identificada mais rapidamente do que os surtos de outras linhagens, sugerindo que a mesma possa ter alguma vantagem em relação a seu crescimento.

Por ser algo muito recente, muito pouco se sabe sobre essa nova variante, até mesmo a OMS afirma precisar de um tempo ainda maior para que melhores e mais profundos estudos sejam realizados, para fins de se compreender melhor essa linhagem, que se torna assim a quinta linhagem considerada como de preocupação. Formando até então, o quinteto de linhagens VOC’S.

Sabe se, que as indústrias das vacinas Pfizer e AstraZeneca, já realizam estudos para que a verificação dos fármacos em relação a sua eficiência contra essa nova linhagem seja testada. Podendo ou não haver alteração em relação a fórmula das vacinas, afim de tentar combater mais essa nova linhagem.

2.4. CONCLUSÃO

A grande maioria das mutações das novas linhagens e todas as mutações das linhagens mencionadas acima, estão relacionadas intimamente com a proteína de pico Spike (S). Comprova isto, pois uma das regiões que mais sofreram mutações, foi a região de domínio RBD, a qual se liga ao receptor do hospedeiro, e que nada mais é que uma estrutura fundamental presente na proteína Spike.

Outro motivo que comprova essa afirmação é que: a estrutura da proteína Spike é o que chamamos de célula alvo, ou seja, aquele modelo de encaixe antígeno e anticorpo. Na qual a estrutura da proteína e o antígeno e o que o

organismo hospedeiro produz são os anticorpos com finalidade de combater essa partícula estranha.

A maior parte das variações relacionadas a região de contato com os anticorpos, são as que mais estão sendo estudadas e ainda vem sendo consideradas preocupantes, por conta de sua fuga do sistema imune, para tentar combater-lo.

A grande variedade de novos genomas surgindo pode se explicar pelo descuido da população com a transmissão, como também a constante habilidade da partícula viral a se evoluir com objetivos de se manter forte, em suas constantes modificações.

Inúmeros podem ser os motivos pelos quais algumas das variantes de preocupação terem baixos seus índices de transmissão a zero, dentre a vacina ou algumas dessas novas linhagens serem consideravelmente mais fortes aniquilando a possibilidade de crescimento ou de transmissão das linhagens mais fracas.

Referência

BHANDARI, R; SUN, F; PAN, Q. An overview of SARS-COV-2: Virology, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. **Novel Research in Microbiology Journal** (2020), 4 (3): 746-765.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Plano diretor. Brasília, 2021.

BRISON, Elodie; JACOMY, Hélène; DESFORGES, Marc; TALBOT, Pierre. J. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties Against a neuroinvasive human respiratory vírus. **Journal of Virology**. V.88, n°3 p 1548-1563, 2014.

BOEHM, Erik et al. **New variants of SARS-COV-2: pandemics within the pandemic**. *Clinical Microbiology and Infection*. V, 27, 2021.

CURUKOGLU, A et al. First direct human-to-cat transmission of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant. **Australian Veterinary Journal** Volume 99 No 11, November 2021

DHAMA, K.; et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 33, p. e00028-20, 2020.

DOUGHERTY, Kendra et al. SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 (Delta) variante do surto de COVID-19 associado a uma academia de ginástica - Oklahoma, abril-maio de 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 28, pag. 1004, 2021. , 2005.

FRANÇA, Fernanda Stapenhorst; LEITE, Samantha Brum. **Micologia e Virologia**. Porto Alegre: Sagah, 2018.

FREITAS, André Ricardo Ribas; GIOVANETTI, Marta; ALCANTARA, Luiz Carlos Junior. **Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva**. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 4, 2021.

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Informação e Comunicação Científica e Tecnológica em Saúde. [Rio de Janeiro]: Fiocruz; [data desconhecida] [acesso em 2016 set16]. Disponível em: <http://www.iciict.fiocruz.br/>.

KORSMAN, Stephen N. J. *et al.* **Virologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2014.

LAM, T, T. Y et al. **Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in Southern China**. *Nature*, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485> .

LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), v. 14, p. 69–71. 2020.

NUNES, Bethânia. Por que a variante Ômicron representa um “risco global muito alto”. **Metrópoles**. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/por-que-a-variante-omicron-representa-um-risco-global-muito-alto>. Acesso em: 30 nov, 2021.

OMS, Organização Mundial da Saúde, **Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern** Disponível em: < [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)>. Acesso em: 30 nov. 21.

OU, Xiuyuan et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV**. Nature Communications, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

RAMBAUT, Andrew et al. **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: 1° out 2021.

ROCHA, Lucas. Variante Ômicron: o que se sabe sobre a nova linhagem do SARS-CoV-2. **CNN BRASIL**. Disponível em :< <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/variante-omicron-o-que-se-sabe-sobre-a-nova-linhagem-do-sars-cov-2/>>. Acesso em: 30 nov. 21.

SÁFADI, Marco Aurelio Palazzi. **Novo coronavírus (COVID-19)**. Departamento Científico de Infectologia. Sociedade Brasileira de pediatria. n°14 de fevereiro de 2020. Disponível:< https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf> Acesso em: 18 de set.2021.

SAJAD, M; AHMED, M; THAKUR, S, C. An outbreak of severe acute respiratory syndrome-2019 (COVID-19): a major health concern. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, Vol 54, ed. 4 | Out-Dez, 2020.

TESINI, Brenda L. **Coronaviruses and Acute Respiratory Syndromes (COVID-19, MERS, and SARS)**2020. 4 f. Monografia, University of Rochester School of Medicine and Dentistry. Kenilworth, NJ, EUA.

TORTORA, Gérard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. São Paulo: Artmed, 2017.

TRIGGLE, C, R. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. **Frontiers in Immunology**, 12:631139. Fevereiro, 2021.

WALL, A, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

XIA, S et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. **Cellular & Molecular Immunology** (2020) 17:765–767; <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>

3. Anexo

3.1. NORMAS DA REVISTA

- Utilizar o editor de texto Word, em formato A4 (21 x 29,7 cm). O texto deve ser formatado em fonte Arial, tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5 e justificado. O artigo deve ser inserido no Template da revista Terra & Cultura para submissão.

- O texto deve conter até 25 páginas.

- Resumo é elemento obrigatório, não ultrapassar 250 palavras, escrito em português e deve conter os seguintes itens: introdução, objetivo, metodologia, resultados e considerações finais.

- Indicar até cinco palavras-chave em português. As palavras-chave devem constar logo após o resumo separadas por ponto final (.).

- Lustrações como quadros, tabelas, fotografias e gráficos (incluir se estritamente necessários), devem ser indicados no texto, com seu número de ordem e o mais próximo do texto onde a imagem foi citada e indicar a fonte.

- As notas explicativas devem vir no rodapé do texto e devem ser indicadas com número sobrescrito, imediatamente após a frase à qual fez menção;

- Os agradecimentos, se houver, devem figurar após o texto.

- Anexos/apêndices devem ser utilizados quando estritamente necessários.

- As citações no texto devem seguir a norma NBR 10520/2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), utilizando-se o sistema autor-data. As referências bibliográficas (NBR 6023/2018) devem aparecer em lista única no final do artigo e em ordem alfabética, sendo de inteira responsabilidade dos autores a indicação e adequação das referências aos trabalhos consultados.

