

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO BIOMEDICINA

DANIEL SARAIVA DOS ANJOS

ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: uma
revisão integrativa.

São Luís
2021

DANIEL SARAIVA DOS ANJOS

ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: uma
revisão integrativa.

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Prof. Me. Luis Felipe Lima Lobato.

São Luís
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Anjos, Daniel Saraiva dos

Análise da variabilidade genômica do SARS-CoV-2 no Brasil; uma revisão integrativa. / Daniel Saraiva dos Anjos. __ São Luís, 2021.

52 f.

Orientador: Prof. Me. Luís Felipe Lima Lobato.

Monografia (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina –Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –UNDB, 2021.

DANIEL SARAIVA DOS ANJOS

ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÔMICA DO SARS-COV-2 NO BRASIL: uma
revisão integrativa.

Monografia apresentada ao Curso de
Biomedicina do Centro Universitário
Unidade de Ensino Superior Dom Bosco
como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Me. Luis Felipe Lima Lobato

Mestre em Biologia Parasitária

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Me. Thaianne Coelho dos Santos

Mestre em Ciências da Saúde

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Me. Hivylla Lorrana dos Santos Ferreira

Mestre em Biologia Parasitária

Laboratório Central do Maranhão (LACEN –MA)

Dedico este trabalho a minha
mãe, meu pai, minha família e
amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho, e durante o curso, por me dar forças nos momentos mais difíceis da minha vida acadêmica, e me ajudar a realizar mais uma etapa importante da minha vida.

Aos meus pais e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho, em especial a Ozenilde Pinheiro, que me apoiou desde o início do curso, e muito mais durante a realização deste trabalho.

Ao professor Luis Felipe Lobato, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade, e sempre ter ajudado tirando dúvidas e corrigindo o trabalho independentemente do horário que fosse.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.
(Albert Einstein)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, com surgimento em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. No início, os médicos e cientistas acreditavam que fosse um surto de pneumonia desconhecida, no entanto, após um certo período, a COVID-19 tornou-se uma doença de preocupação global pois espalhou-se rapidamente pelas províncias chinesas, em seguida continente asiático e posteriormente em todo o mundo. O SARS-CoV-2 possui um alto potencial de mutação gênica, o que proporciona o frequente aparecimento de novas variantes, forçando a comunidade científica a avaliar novas estratégias para a conter o avanço da pandemia. Nesse sentido, estudos sobre a vigilância genômica do SARS-CoV-2 tornam-se fundamentais para o auxílio à comunidade científica, sobretudo no cenário atual de pandemia de COVID-19. Portanto, o objetivo deste trabalho caracteriza-se por avaliar o perfil da variabilidade genômica do SARS-CoV-2 no Brasil, apresentando dados nacionais, regionais e estaduais, num período de 2020 a 2021. Desta forma, realizou-se uma revisão integrativa utilizando artigos científicos sobre o tema proposto, através de registros já disponíveis, obtidos dos resultados de pesquisas anteriores, encontrados nas bases de dados disponíveis na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), e Ministério da Saúde, num recorte temporal de 2020 a 2021. Como resultados obteve-se que as principais variantes circulantes no Brasil são a Alfa, Beta, Gama e Delta. Apesar de ambas terem muito impacto no território, ainda assim, umas possuem mais impactos que outras, nesse caso a variante Gama (P1) possui um grande impacto atualmente, se destacando das demais.

Palavras-chave: Variabilidade genética. Fatores de mutação. SARS-CoV2.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, which appeared in December 2019 in the city of Wuhan, China. At first, doctors and scientists believed it to be an outbreak of unknown pneumonia, however, after a period of time, COVID-19 became a disease of global concern as it quickly spread to the Chinese provinces, then the Asian continent and later around the world. SARS-CoV-2 has a high potential for gene mutation, which provides the frequent appearance of new variants, forcing the scientific community to evaluate new strategies to contain the advance of the pandemic. In this sense, studies on the genomic surveillance of SARS-CoV-2 are essential to help the scientific community, especially in the current scenario of the COVID-19 pandemic. Therefore, the objective of this work is characterized by evaluating the genomic variability profile of SARS-CoV-2 in Brazil, presenting national, regional and study data, in a period from 2020 to 2021. Thus, an integrative review was carried out using scientific articles on the proposed theme, through records already available, obtained from the results of previous research, found in the databases available at the VHL (Virtual Health Library), and the Ministry of Health, in a time frame from 2020 to 2021. As results it was obtained that the main variants circulating in Brazil are Alpha, Beta, Gama and Delta. Although both have a lot of impact on the territory, even so, some have more impacts than others, in this case the Gamma variant (P1) has a great impact today, standing out from the others.

Keywords: Genetic variability. mutation factors. SARS-CoV-2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Casos de Covid-19 comparados por continentes.....	16
Figura 2 Mortes por corona vírus no país.....	17
Figura 3 Estrutura do coronavírus.....	19
Figura 4 Esquema da estrutura primaria do SARS-CoV-2.....	22
Figura 5 Modelo da Complexa replicação no núcleo e revisão do SARS-CoV..	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Artigos selecionados na revisão Integrativa.	29
Tabela 2 Descrição dos artigos utilizados na tabela 1 quanto ao seu objetivo, o tipo de estudo e seus resultados esperados.	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
COVID-19	Coronavírus Disease
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Estrutura de Leitura Aberta
RBD	Domínio de Receptor Obrigatório
RdRp	RNA Polimerase Dependente de RNA
RNA	Ácido Ribonucleico
SARS-COV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus
SARS-COV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SNP	Proteínas Não Estruturais
TMPRSS2	serinoprotease transmembrana II humana
tRNA	RNA Transportador
VOC	Variante de Preocupação
VOI	Variante de Interesse

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 DESENVOLVIMENTO	15
2.1 Epidemiologia da COVID-19	15
2.2 O SARS-CoV-2.....	18
2.3 Propensão viral para mutações genômicas.....	21
2.4 Variantes do SARS-CoV-2	23
2.4.1 Variante Alfa (B.1.1.7)	24
2.4.2 Variante Beta (B.1.351)	25
2.4.3 Variante Gama (P1).....	26
2.4.4 Variante Delta (B.1.617.2)	27
3 METODOLOGIA	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
4.1 O perfil das variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil	33
4.2 Estratégias utilizadas para a identificação de novas variantes	37
4.3 Perspectivas futuras para a pandemia de COVID-19.....	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 compõe uma espécie de vírus que vem da família *Coronoviridae*, fazendo parte do gênero *Betacoronavirus*, que tem como principal característica a causa de problemas respiratórios de forma aguda, como a síndrome respiratória aguda grave (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). Tal vírus, assim como a maioria dos demais coronavírus, tem como característica serem vírus de fita simples de RNA, sendo envolto com um envelope viral, com função de proteger o material genético e transportá-lo até a célula hospedeira (KHALIL; KHALIL, 2020).

A COVID-19 caracteriza-se como a doença causada pelo SARS-CoV-2, que surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Iniciando como uma pneumonia desconhecida em alguns pacientes internados, logo se tornou uma doença de preocupação global pois se espalhou rapidamente pelas províncias chinesas, continente asiático e posteriormente para outros continentes (JIN *et al.*, 2020). Desta forma, após se alastrar rapidamente por diversos países, incluindo o Brasil, em 11 de março de 2020 a COVID-19 foi caracterizada, pela OMS, como uma pandemia (WU *et al.*, 2020).

Atualmente, o cenário global apresenta uma média de 215 milhões de casos totais, tendo quase 5 milhões de mortes no mundo, sendo um total de 274.519 mortes somente nos últimos 28 dias (JOHN HOPKINS, 2021). Não distante disso, o Brasil já registra 20 milhões de casos totais do SARS-CoV-2, havendo em óbitos cerca de 546 mil notificações acumuladas (FIOCRUZ, 2021).

Nesse sentido, todos esses dados epidemiológicos citados acima relacionam-se diretamente com o potencial de transmissibilidade e capacidade do vírus de sofrer mutações genéticas. Pois essas alterações no genoma viral dificultam a compreensão da fisiopatologia da doença, bem como, as possíveis estratégias de medidas profiláticas adotadas pelos órgãos de saúde para combater o avanço da doença, o que se reflete diretamente ao quadro de pandemia global. Esse cenário torna-se mais preocupante com o surgimento de novas variantes virais em diversos países (BAKHSHANDEH *et al.*, 2021), inclusive no Brasil, que apresentou a variante gama P1, com surgimento no Estado de Manaus, caracterizando-se como a principal variante predominante no território brasileiro (IMAI *et al.*, 2021).

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de haver um acompanhamento constante no que se refere a vigilância genômica do SARS-CoV-2

no Brasil. Visto que o seu número populacional e densidade demográfica permitem a disseminação da doença, uma vez que, o vírus possui a capacidade de reorganizar sua estrutura e dota-se de mecanismos inatos de evasão, o levando a uma maior sobrevivência e eventualmente o surgimento de novas mutações que podem potencializar o avanço da doença (FREITAS *et al.*,2021). Portanto, este trabalho se propôs a avaliar o perfil da variabilidade genômica do SARS-CoV-2 no Brasil, apresentando dados nacionais, estaduais, num período de 2020 a 2021.

Assim, para viabilizar o teste da hipótese, realiza-se uma pesquisa de finalidade básica estratégica, objetivo descritivo, sob a utilização do método hipotético-dedutivo, com uma abordagem qualitativa e realizadas com procedimentos bibliográficos e documentais.

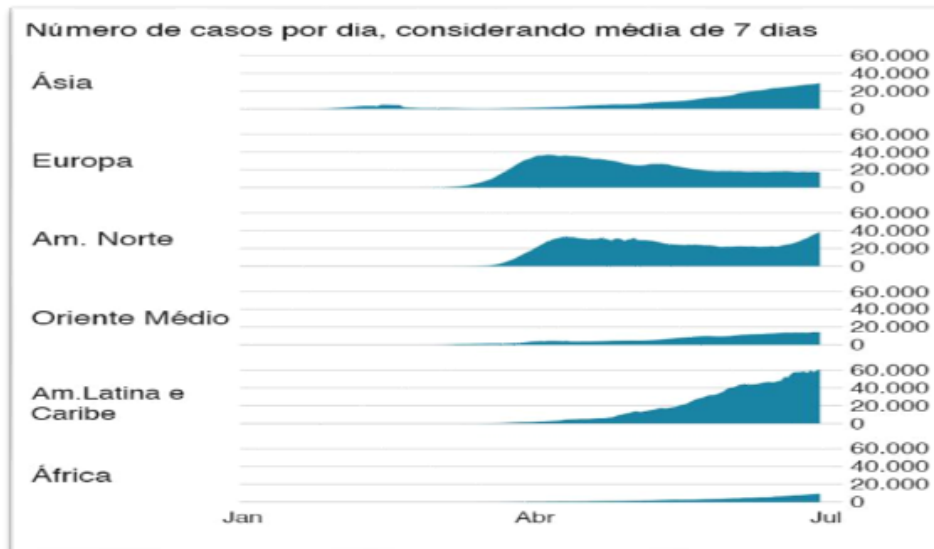
2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Epidemiologia da COVID-19

Em 30 de Janeiro de 2020 a OMS declarou o surto como uma emergência de saúde pública, sendo mais a frente, em 11 de março desse mesmo ano declarada como uma pandemia (LIU; KUO; SHIH, 2020). Uma vez que havia a alta taxa de contaminação, aconteceram cerca de quase 1,5 milhões de casos pelo mundo nos seis primeiros meses de pandemia, o que destaca o potencial desse vírus em se alastrar rapidamente maneira global (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020). Essa marca de casos de infecções já ultrapassou 254 milhões no mundo, com marca de aproximadamente 5 milhões de óbitos. Tendo os Estados Unidos com cerca de 47 milhões de casos totais, ficando entre os maiores índices entre os demais países, sendo logo seguido por Brasil e Reino Unido (JOHNS HOPKINS, 2021).

Quase todos os continentes foram afetados pela pandemia do COVID-19, entretanto nota-se que alguns continentes foram mais afetados, América do Norte, América do Sul e Europa, e outros menos, como é o caso da África, Oriente Médio e da Ásia que conseguiram controlar a infecção por Covid-19 (LU *et al.*, 2020). Dito isto, ressalta-se a América do Norte, que nos primeiros meses apresentou os grande números de casos, tendo os Estados Unidos, com o país com maior número de casos de Covid-19 (Figura 1). Já no continente sul-americano, o Brasil possui a maior crescente no número de casos, havendo se primeiro caso de contaminação ocorrido em 26 de fevereiro, na cidade de São Paulo (Figura 1).

Figura 1- Casos de Covid-19 comparados por continentes. O gráfico mostra o número de casos por dia, considerando média de 7 dias

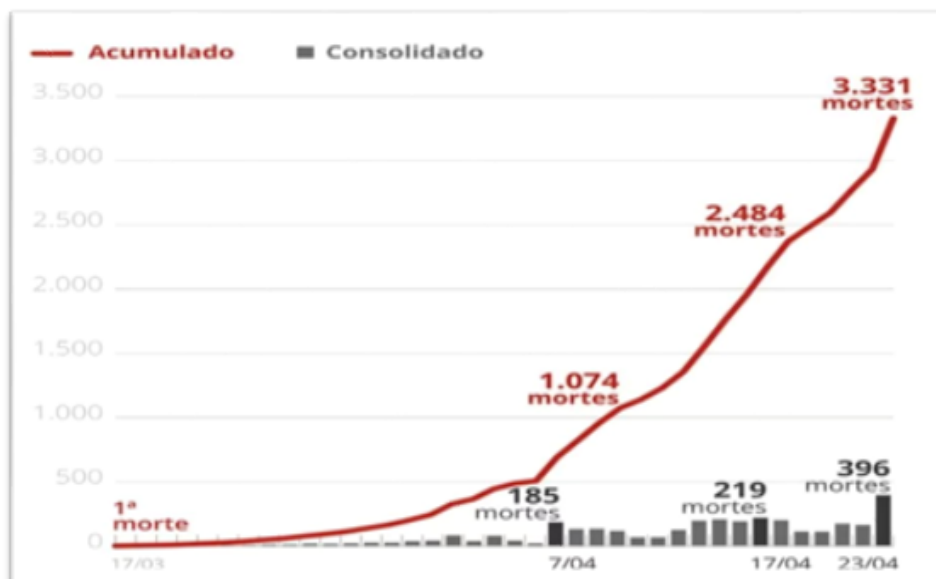


Fonte: Shukman (2020).

Todavia o número de óbitos é proporcional ao número de casos totais de infecções, que atualmente é consideravelmente maior quando comparado aos primeiros meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Uma vez que o vírus se espalhou rapidamente pelos estados e cidades brasileiras, teve como consequência um aumento da contaminação de forma considerável (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Dito isto, atualmente há cerca de 21.729,763 casos confirmados de contaminações pelo SARS-COV-2 em todo o território brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Dentro desse contexto, o Brasil é um dos países que vem sofrendo com o COVID-19, não somente entre os países sul-americanos, mas globalmente (LANA *et al.*, 2021). Nos primeiros 2 meses da pandemia nota-se uma elevada evolução no número de óbitos por Covid-19 no Brasil, sendo o primeiro óbito confirmado no dia 17 de março de 2020 (Figura 2). Do início da pandemia até o mês de abril nota-se como se comportou o índice de óbitos por covid-19, tendo como parâmetros os dias 7, 17 e 23, onde mostra respectivamente os números nacionais de óbitos, tendo como total 3.331 mortes por COVID-19 no parâmetro acumulado (Figura 2).

Figura 2 Mortes por corona vírus no país. O gráfico mostra dados acumulados e consolidados do dia 17/03 até o dia 23/04



Fonte: G1 (2020).

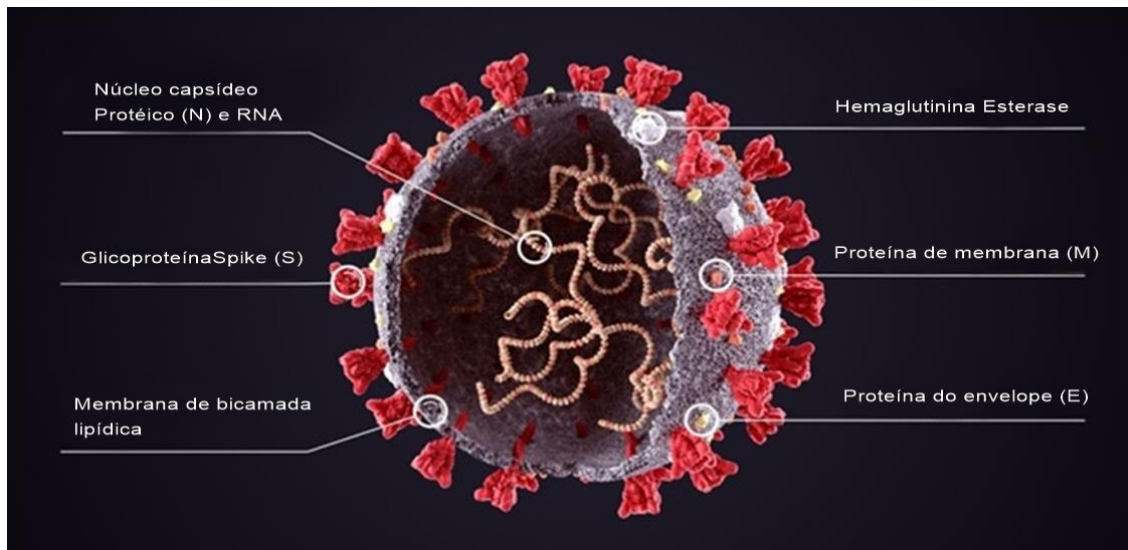
Dessa forma, é importante relatar que as taxas de infecções do SARS-CoV-2 no Brasil têm relação direta com a probabilidade de transmissão viral (NOGUEIRA *et al.*, 2020). A probabilidade de transmissão viral do Sars-CoV-2 são analisadas de duas formas, a primeira, a transmissão interna ou fechado, e a segunda sendo a transmissão externa (HARRISON; LIN; WANG, 2020). Dito isto, a taxa de transmissão em espaço externo é relativamente baixa devido a distância entre os indivíduos infectados, entretanto, quando compara-se a transmissão interna em relação a externa, nota-se que há um aumento considerável no número de transmissão em ambientes fechados, cerca de 18,7 vezes maior, uma vez que há uma maior aproximação entre pessoas portadoras do vírus (ESLAMI; JALILI, 2020). Esse aumento considerável de transmissão viral se deve pelo fato de o vírus ser transmitido por gotículas de saliva, o que torna a transmissão interna maior (CARVALHEIRO, 2020). Pois devido ao tamanho das gotículas de saliva, elas passam mais tempo em suspensão no ambiente, conseqüentemente sendo inalado por indivíduos próximos (PARASHER, 2020).

2.2 O SARS-CoV-2

As características virais do SARS-CoV-2 não é algo isolado, uma vez que tem algumas relações com alguns CoVs anteriores (CHAN *et al.*, 2020). A família Coronaviridae inclui 4 gêneros, alfa-, beta-, delta- e gamacoronavirus, bem como vários subgêneros e espécies (CHEN; LIU; GUO, 2020). Uma análise filogenética do genoma dos coronavírus revelou que o SARS-CoV-2 é um novo membro do gênero betacoronavírus, que inclui a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda por coronavírus (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), coronavírus SARS de morcegos (SARS-CoV), como também outros identificados nos humanos e em diversas espécies animais (LEE; HSUEH, 2020).

O SARS-CoV-2 possui material genético do tipo RNA, de fita simples em sentido positivo (5'-3'); e quando comparado o seu tamanho aos demais vírus o SARS-CoV-2 é um pouco maior (FUNG; LIU, 2019). O RNA é o local onde fica armazenado as informações genéticas do vírus; na estrutura viral há também a presença de um núcleo capsídeo, o qual protege o material genético; sendo envolto por um envelope viral (bicamada lipídica); onde comporta as glicoproteínas de membrana, tais como a proteína Spike (S), uma proteína de tipo integral, que o ajuda a fixar e adentrar em células hospedeiras, e a Hemaglutinina esterase (He) (WIERSINGA *et al.*, 2020), que permite a entrada e a infecção da célula hospedeira (Figura 3).

Figura 3 Estrutura do coronavírus. estrutura do SARS-CoV-2 detalhada, sendo destacado sua estrutura e componentes estruturais. Tendo em evidência a sua membrana de bicamada lipídica, glicoproteína Spike (S), núcleo capsídeo proteico (N) e RNA, Hemaglutinina esterase (He), proteína de membrana (M) e proteína de envelope.

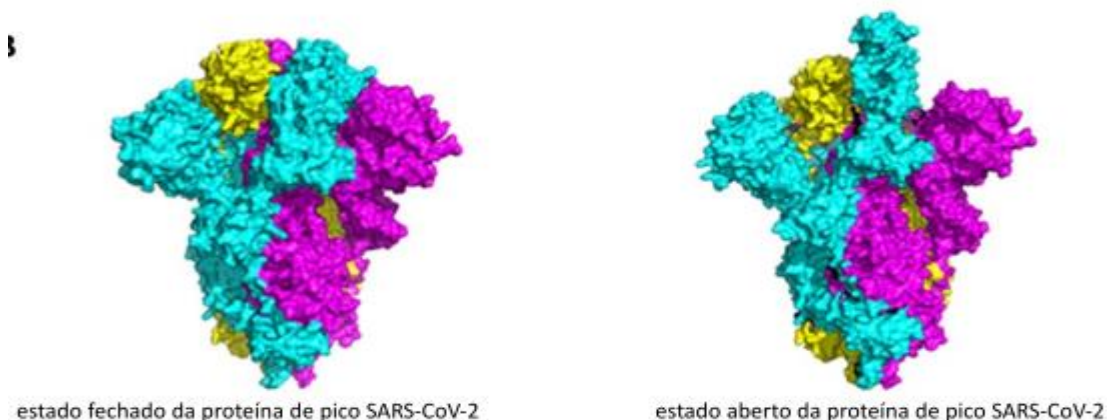


Fonte: Adaptado de Cuffari (2021).

Os fatores de virulência específicos do SARS-CoV-2 são utilizados principalmente para escapar da defesa imunológica, compostas pelas células componentes do sistema imune, ou para alterar de forma benéfica ao patógeno as respostas imunológicas do hospedeiro, isso inclui a precisão e velocidade da proteção mediada pelo interferon (IFN), resultando na baixa produção e eficiência de anticorpos de neutralização ou condução maquinaria da célula hospedeira, o que acaba propiciando a replicação do sars-cov-2 (KUMAR *et al.*, 2021). Dessa forma, um dos fatores fortes de virulência utilizados pelo sars-cov-2 se dá na utilização da proteína Spike (S), uma proteína glicosilada transmembrana, que possui cerca de 1273 aminoácidos como um homotrímero que formam pontas que se projetam do envelope do vírus, possuindo dois domínios, chamados de S1 e S2 (LAN *et al.*, 2020). Pois é por meio da Spike que se dá a adesão e entrada do vírus na célula, acoplando-a na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da célula, através de um sistema denominado chave-fechadura (Figura 4).

Figura 4. Esquema da estrutura primária do SARS-CoV-2. Esquema da proteína Spike, fechado (esquerda) e aberto (direita).

Fonte: adaptado de Wang et al (2020)



O acoplamento da proteína Spike acontece por etapas, sendo auxiliadas por aparatos obtidos pelo sars-cov-2 (GASULLA *et al.*, 2020). Após o acoplamento da Spike no receptor ACE2 da célula, há a utilização de enzimas proteases presentes em algumas células, a TMPRSS2 e as catepsinas B ou L e a furina, sendo responsáveis pela clivagem do local S1/S2 da proteína S que acoplada no receptor ACE2 da célula, para assim dar início a entrada do vírus na célula hospedeira através da fusão do envelope do vírus com a membrana da célula (BENTON *et al.*, 2020).

É importante citar que uma parte importante da proteína S é a sua área de contato com a ACE2, pelo o qual o vírus entrará na célula hospedeira. Essa área se trata do RBD, região da proteína Spike, responsável por catalisar a fusão do envelope viral a membrana da célula hospedeira, e possui 220 resíduos de proteína compondo o seu domínio, sendo nove resíduos de cisteína e dois locais de N-glicosilação, N331 e N 343 (ESTERNBERG; NAUJOKAT, 2020). Essa região possui uma alta afinidade com a ACE2 das células pulmonares humanas, pois a afinidade se dá pela conformação e disposição molecular (HATMAL *et al.*, 2020).

O sars-cov-2 possui alta abrangência pelo mundo, muito devido a sua alta taxa de transmissão e infecção (BRITO *et al.*, 2020). O poder de maior transmissão do sars-cov-2 se deve a capacidade de mutação e melhoramento genético ao longo de sua existência a medida em que se multiplicava (DANILOSKI *et al.*, 2021). Isso acontece pelo fato de ser um vírus de RNA, pois ao longo das replicações há uma maior propensão de mutações em áreas aleatórias, podendo ser capaz de aumentar as suas capacidades virais de transmissão e infecções (SINGH; YI, 2021).

2.3 Propensão viral para mutações genômicas

Quando uma espécie de vírus está se espalhando de forma rápida e abrangente em uma população específica, e por consequência causando muitas infecções, acaba proporcionando um aumento das chances de haver uma mutação (WANG, 2020). Uma vez que, quanto mais hospedeiros o vírus tem, maior é a capacidade de replicação e mais possibilidades tem de sofrer mudanças em seu material genético (KADAM *et al.*, 2021). Entretanto a maioria das mutações virais possui baixo ou nenhum impacto fenotipicamente na capacidade de causar infecção em seu hospedeiro, mas, dependendo da localização onde as alterações estão dispostas no material genético viral, podem alterar as propriedades moleculares do vírus, levando a uma maior transmissão ou gravidade causadas em seu hospedeiro (CHEN *et al.*, 2021).

A capacidade de mutação é uma habilidade inata a qualquer vírus durante a evolução (LONG *et al.*, 2020). A exemplo, os vírus possuem a capacidade de mudar a sua composição do material genético, o que reflete fenotipicamente em alterações as composições moleculares das suas estruturas, tal como disposição e/ou composição das glicoproteínas dispostas em sua superfície do envelope viral (WU *et al.*, 2020). Há outras estruturas que podem sofrer alterações em suas composições e disposição anatômica, entretanto não são capazes de alterar de forma suficiente a capacidade de virulência do patógeno (AHMAD; KAMAL; TEKWANI, 2021). Vale ressaltar que a capacidade das mutações é algo que acontece devido à alta taxa de replicação do material genético do vírus, não que seja somente por esse fator, mas é um dos mais importantes da causa (BCHETNIA *et al.*, 2020).

Uma vez que os vírus possuem a capacidade de mutar seu material genético, devido a falhas nas replicações do material genético, se faz necessário entender os principais tipos de mutações virais que ocorrem (NAQVI *et al.*, 2020). Um tipo muito comum de mutação que ocorre em material genético dos vírus, acontece por recombinação, que acontece geralmente quando dois vírus infectam a mesma célula, ao mesmo tempo (RICHARD *et al.*, 2020). Como ambos os vírus estão usando a célula para produzir mais partículas de vírus, haverá inúmeras peças virais, incluindo

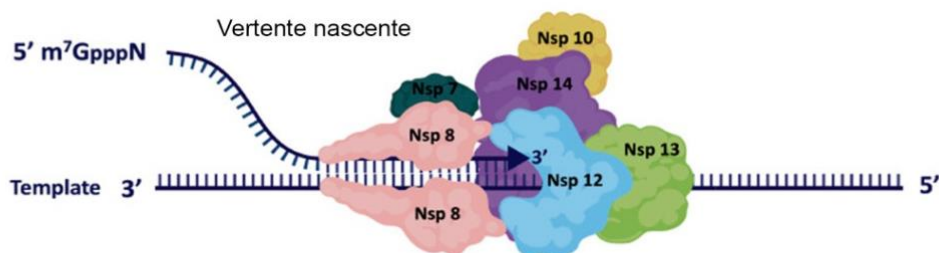
genomas produzidos recentemente, os quais estão fluando no interstício da célula, havendo a chance de troca de material genético (LONG *et al.*, 2020).

Desse modo, também há as alterações do material genético viral por meio da deleção ou inserção (NEWBY; LIU, 2021). A deleção é um evento que ocorre naturalmente, onde há a perda de uma área do material genético, essa perda pode ser uma pequena sequência do segmento de seu material genético ou uma sequência maior, seja na extremidade, seja em seu interior, já a inserção é a adição de mais genes ao material genético (CHAUDHARI; VU, 2020). Tais tipos de mutações do material genético também podem ocasionar mudança na sequência de códons, assim, a alteração seja numa molécula de DNA, seja numa de RNA, é responsável por mudanças fenotípicas na estrutura viral (KHATIB *et al.*, 2020).

A duplicação de um mesmo gene é um outro meio de mutação ocorrida nos genes virais (TONKIN-HILL *et al.*, 2021). Ocorre da seguinte forma, há uma mutação genética no momento da duplicação, no qual surgem cópias de determinado trecho do material genético primário, podendo alterar a sequência de códons da fita resultante do processo, podendo ou não refletir em alterações estruturais do vírus (LUO *et al.*, 2021).

Dito isto, as alterações virais são algo comum, o que não exclui o SARS-CoV-2, o qual tem suas principais causas de mutações em uma enzima usada para replicação de seu RNA (SHANNON *et al.*, 2020). Como acontece com todos os vírus que possuem RNA de fita positiva, um RdRp está no centro da maquinaria de replicação viral e, para os CoVs, é a proteína nsp12, que possui a função de uma RNA polimerase dependente de RNA, esta que, em conjunto com proteínas acessórias (nsp7 e nsp8), posiciona os nucleotídeos para a criação da nova fita de RNA viral (GAO *et al.*, 2020), conforme descrita na Figura 5. Entretanto, essa enzima possui alta taxa de erros durante a replicação do material genético, fazendo com que haja uma grande taxa de mutação do SARS-CoV-2 (ROBSON *et al.*, 2020).

Figura 4 Modelo da Complexa replicação no núcleo e revisão do SARS-CoV-2. Imagem com o processo de replicação onde o Nsp12-RdRp replica e transcreve o genoma e os sgmRNAs. Enquanto que as nsp7 e nsp8 conferem processabilidade à polimerase.



Fonte: Adaptado de Robson et al (2020).

2.4 Variantes do SARS-CoV-2

Algum tempo após o início da circulação do SARS-CoV pelos continentes, houve a descoberta de mutações sofridas pelo vírus, e que já estavam em circulação em diversos lugares do mundo (LA ROSA *et al.*, 2021). Essas mutações possuíam mais capacidade infecciosa e de transmissão, algumas sendo muito mais perigosas que o vírus original (GIOVANETTI *et al.*, 2021).

Acredita-se que exista aproximadamente 10.000 variantes do SARS-CoV-2 pelo mundo (WANG *et al.*, 2020). As inúmeras mutações obtidas se devem as inúmeras cópias do material genético, levando a erros genéticos, como exemplo, uma mudança de um único nucleotídeo na sequência de genes de um vírus pode afetar toda a organização e funcionamento do vírus, assim como um ajuste da enzima replicase viral, interferência da imunidade inata, temperatura, modulação do tRNA, coinfeção com outro patógeno e outros muitos fatores (SILVA *et al.*, 2021).

É grande o percentual das variantes, entretanto nem todas são capazes de se tornar um problema mundial para a população mundial, devido ao seu potencial patogênico maior que o SARS-CoV-2 original (ALMUBAID; AL-MUBAID, 2021). Algumas dessas variantes representam uma virulência e transmissão mais branda, no caso as VOI (Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Lota e Kappa); entretanto há as variantes que possuem uma maior virulência e transmissibilidade, sendo denominadas de VOC, que são aquelas que tem evidências comprovadas de induzir doença mais grave,

aumentar a sua transmissão e complicações referentes a tratamentos, como diminuição na eficácia da resposta de defesa do hospedeiro e respostas imunológicas desencadeadas pela vacina, são elas Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P1) e Delta (B.1.617.2) (CHOI; SMITH, 2021).

2.4.1 Variante Alfa (B.1.1.7)

Variante B.1.1.7, surgida no Reino Unido, teve seus primeiros casos identificados em setembro de 2020, sendo responsável por causar uma segunda onda de surtos no Reino Unido e em outros países da Europa, e depois se espalhar para outros continentes onde se tornou uma das variantes predominantes, como no Brasil, América de Sul, e Estados Unidos na América do Norte, onde predomina atualmente (GRINT *et al.*, 2021). Essa variante possui uma transmissibilidade entre 30% e 50% maior em relação ao vírus original, o que reflete em um aumento considerável no risco de hospitalização, além de ter uma taxa maior de mortalidade (LOCONSOLE *et al.*, 2021).

A variante B.1.1.7 assim como as demais, possuem algumas mutações em seus genes, entretanto algumas mutações possuem mais impacto que outras (GALLOWAY *et al.*, 2021). No total de mutações somam-se 23 mutações em seus genes as quais 14 são não sinônimas: (T1001L, A1708D e L2230T) no quadro de leitura aberto ORF1ab; (N501Y, A570D, P681H, T716L, S982A e D1118H) na proteína S; (Q27stop, R52L e Y73C) em ORF8; e (D3L e S235F) na proteína do nucleocapsídeo (N); seis são sinônimos: (C913T, C5986T, C14676T, C15279T e T16176C) em ORF1ab; e (T26801C) no gene M (membrana); e três são deleções: (SGF 3675-3677del) em ORF1ab; e (H69-V70del e Y144del) na proteína S (MOHAMMADI; SHAYESTEHPOUR; MIRZAEI, 2021).

Estas mutações resultam em alta afinidade nas ligações da proteína Spike com os receptores ACE2, estando interligada com uma maior transmissibilidade, com uma variação de 43% a 90% maior em comparação com o SARS-CoV original (HAVRANEK *et al.*, 2021). Dessa forma, há um aumento na habilidade de escapar da neutralização do sistema imune, em relação a outras variantes de SARS-CoV-2 identificadas (NEOPANE *et al.*, 2021).

Entretanto, a variante B.1.1.7 demonstrou um aumento na probabilidade de levar seus hospedeiros a óbito, quando comparadas a outras variantes do SARS-CoV-2 (SANYAOLU *et al.*, 2021). Ademais, os indivíduos infectados com essa variante obtiveram um aumento da gravidade dos sintomas em comparação com outros indivíduos infectados por outras formas circulantes de variantes, o que acaba resultando em um aumento no número de hospitalizações de pessoas infectadas. (ZHAO; RAN; HAN, 2021).

2.4.2 Variante Beta (B.1.351)

A variante B.1.351 é uma variante VOC designada pela OMS, que surgiu na África do Sul, em dezembro de 2020 (CHIEM *et al.*, 2021). A variante Beta tem múltiplas mutações genéticas em sua proteína, estando disposta no domínio RBD da proteína Spike (WIBMER *et al.*, 2021).

A variante B.1.351 inclui nove mutações ao total nos seus genes (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G e A701V), sendo mais precisamente na proteína Spike, das quais três mutações, K417N, E484K e N501Y, estão dispostas no domínio RBD, o que acarreta em mudanças fenotípicas na disposição dos aminoácidos da região do RBD (ALEEM; SAMAD; SLENKER, 2021). Essas alterações tem muitos impactos positivos sobre o funcionamento viral, como exemplo prático há o aumento da afinidade de ligação da Spike para os receptores ACE2 (JIA; GONG, 2021).

Ademais, essas alterações nos genes acarretam diversos outros melhoramentos estruturais do vírus (SHEWARD *et al.*, 2021). Essas mudanças promovem a essa variante um aumento na habilidade de evasão do sistema de defesa do hospedeiro, além de promover maior resistência a defesa imune mediada por vacinas (CHAKRABORTY *et al.*, 2021). Outro fator de importância considerável positivo é que o vírus possui uma transmissão, sendo sua principal característica, e uma infecção mais duradoura quando comparadas a outras variantes do SARS-CoV-2 (SAADE *et al.*, 2021).

2.4.3 Variante Gama (P1)

A variante P1 do SARS-CoV-2, que foi encontrada em Manaus, Amazonas, que atualmente está não somente neste estado, mas em todo território brasileiro (NAVECA *et al.*, 2021). Foi identificada primeiramente, no mês janeiro de 2021, em um grupo de pessoas que retornaram ao Japão depois de terem feito uma viagem ao estado do Amazonas (MAGGI *et al.*, 2021).

Esta é uma variante derivada da linhagem B.1.1.28, que apesar de ter origem no Brasil, esta variante se espalhou por outros países a fora (FUJINO *et al.*, 2021). Relata-se que já tenha sido encontrada em mais de 71 países, como a Guiana Francesa, onde foi responsável por uma terceira onda epidêmica, outro país afetado foram os Estados Unidos, tendo seu primeiro caso identificado em um paciente em Minnesota, espalhando-se por diversos outros estados do país (VIGNIER *et al.*, 2021; JANIK *et al.*, 2021). Entretanto, como esperado, a cepa possui uma maior predominância no Brasil, seu local de origem, sendo predominante nos estados do Amazonas, São Paulo, Ceará e Paraná, e Sergipe, por exemplo (SANTOS *et al.*, 2021).

Esta nova variante possui uma composição única de mutações genéticas na proteína Spike, responsável pela entrada do vírus nas células humanas (CASCELLA *et al.*, 2021). Essa variante possui maior capacidade de transmissão, apesar de que não esteja integrada a tipos de sintomas clínicos mais severos quando comparado ao SARS-CoV-2 original (SILVA *et al.*, 2021).

A variante P1 possui dez mutações genéticas na proteína Spike, tendo 3 deleções, 4 mutações sinônimas e 4 inserções de nucleotídeos em relação ao SARS-CoV original (IMAI *et al.*, 2021). Estas mutações são respectivamente os L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I, K417T, E484K e N501Y). Três dessas mutações (N501Y, K417N, E484K) estão localizadas no domínio RBD, assim como a variante B.1.351, sendo a N501Y parece estar relacionada com a maior transmissão dessa variante (FARIA *et al.*, 2021).

Notavelmente, assim como as demais variantes, possui algumas melhorias em sua estrutura e capacidades virais (GAMERO-DE-LUNA; GAMERO-ESTÉVEZ,

2021). As notadas alterações ocorridas nesta variante levam a uma melhora na capacidade de reduzir a neutralização por terapias de anticorpos monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação, além da alta capacidade de transmissão, uma vez que tem uma estimativa da capacidade de transmissão aumentada entre 1,7 a 2,4 vezes mais quando comparada a outras cepas locais circulantes (DUONG, 2021).

2.4.4 Variante Delta (B.1.617.2)

Detectada na Índia inicialmente, em outubro de 2020, a variante já foi detectada em ao menos 130 países, (OMS, 2021). Variante delta se espalhou por vários países muito rapidamente, isso se deve a uma melhora de seu funcionamento, capacidade de adentrar as células de seus hospedeiros e a uma melhor transmissibilidade, quando comparada ao SARS-CoV original (SHIEHZADEGAN *et al.*, 2021).

A B.1.617.2 é uma variante advinda da variante B1.1.7, sendo mais perigosa e mais contagiosa (PLANTE *et al.*, 2020). É relatado que há um aumento de 40-60% na transmissibilidade em comparação com a variante alfa, que por si só era duas vezes mais contagiosa do que a cepa original de Wuhan (FIOCRUZ, 2021). Isso está provado pelo fato das várias ondas causadas pela cepa, tendo cada vez mais contágios e números de casos que levaram a óbitos. Ademais, a variante delta possui uma alta a capacidade de se espalhar, estima-se que possa ser cerca de duas vezes mais transmissível que a variante alfa, esta que vem sendo responsável por 83% dos casos de contaminação nos Estados Unidos e 90% no Reino Unido (OMS, 2021).

A variante B.1.617.2 tem posse de 23 mutações em seus genes em comparação com a primeira cepa variante, a variante B1.1.7, sendo doze dessas mutações estando dispostas na proteína Spike (CHERIAN *et al.*, 2021). As alterações nos genes dessa variante que mais se destacaram permitem suspeitar que a variante B.1.617.2 possua uma capacidade de ser mais transmissível ainda são as mutações resididas na proteína do Spike (AOKI *et al.*, 2021). As mutações do gene Spike descobertas nesta variante B.1.617.2 são T19R, L452R, T478K, D614G, P681R e d960N, com deleções nas posições 157 e 158 (SHIEHZADEGAN *et al.*, 2021).

Todavia, as mutações mais notáveis são as mutações da proteína Spike L452R e P681R (WILLIAMS; HUTCHINSON; STONE, 2021). A mutação dos genes L452R substitui uma arginina por uma leucina na posição 452 (STARR *et al.*, 2021). Isso possibilita que a proteína Spike se ligue ao receptor ACE2 com uma afinidade maior. Ademais, a mutação L452R pode permitir que a variante B.1.617.2 impossibilite um ataque por células T CD8, que são as células responsáveis no combate à vírus (JACOB *et al.*, 2021)

A outra alteração genética notável da variante B.1.617.2 é a substituição P681R (FRAZIER *et al.*, 2021). A arginina substitui a prolina na posição 681, e essa mutação tem uma função que ajuda a clivar a proteína de Spike precursora nas formas ativadas da proteína Spike chamadas de domínio S1 e S2 (BERTRAM *et al.*, 2013). Isso possibilitaria a fusão e integração maior do vírus à célula hospedeira quando em comparação com variantes que não possuem esta mutação.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado em revisão bibliográfica da literatura do tipo descritivo, com abordagem qualitativa sobre a análise da variabilidade genômica do SARS-COV-2 no Brasil, sendo assim registradas nas seguintes bases de dados: PubMed, Google Acadêmico, e pelo site do Ministério da Saúde identificado pela pesquisa no Google.

Para realização do estudo foram seguidas as seguintes etapas: identificação do tema, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos estudos, avaliação e extração das informações, interpretação dos resultados e por último apresentação da revisão.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos que compõem esta revisão foram: artigos completos disponíveis nas bases de dados Google Acadêmico e PubMed, publicados no idioma português e inglês, no recorte temporal de 2020 a 2021 que abordavam o tema proposto e o objetivo da pesquisa. Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2020, e artigos que não estavam no idioma português ou inglês. Foram usados os descritores (DeCS): Variabilidade genética, Fatores de mutação, SARS-COV-2.

A pesquisa não apresentou riscos, pois não foi realizada com pessoas e/ou animais, nem direta, nem indiretamente. Este estudo promoveu o conhecimento a respeito das variações genômicas do SARS-COV-2, relacionando-as a características intrínsecas ao vírus e externas que poderiam propiciar seu surgimento.

Em seguida as publicações selecionadas foram lidas de forma completa, criteriosa e apresentadas em tabelas com as seguintes informações: título, autor, ano de publicação, base de dados, tipo de estudo, objetivo e resultados principais. Manteve-se a veracidade das ideias e conceitos dos autores para a discussão dos resultados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na busca de artigos científicos nas bases de dados foram encontrados inicialmente 150 (cento e cinquenta e cinco) artigos científicos, sendo 80 (oitenta) encontrados no PubMed e 70 (sessenta) no Google Acadêmico que contemplavam os critérios estabelecidos, tratando do tema escolhido, sendo excluídos aqueles que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Na tabela 1 encontram-se dispostos os dados referentes aos 19 artigos analisados incluindo autores, título, revista de publicação, base de dados e ano em que o artigo foi publicado.

Tabela 1 Artigos selecionados na revisão Integrativa.

N°	Autores	Título	Revista de publicação	Base de dados	Ano
01	Rosa et al	Rapid screening for SARS-CoV-2 variants of concern in clinical and environmental samples using nested RT-PCR assays targeting key mutations of the spike protein.	Water research	PubMed	2021
02	Ministério da Saúde	Painel coronavírus			2021
03	Grint et al	Severity of SARS-CoV-2 alpha variant (B.1.1.7) in England	Clinical Infectious Diseases: An Official	PubMed	2021

			Publication of the Infectious Diseases Society of America		
04	Galloway et al	Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021	Morbidity and Mortality Weekly Report	PubMed	2021
05	Wibmer et al	SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma.	Nature Medicine	PubMed	2021
06	Sheward et al	Beta RBD boost broadens antibody-mediated protection against SARS-CoV-2 variants in animal models	Cell Reports Medicine	PubMed	2021
07	Chakraborty et al	Evolution, Mode of Transmission, and Mutational Landscape of Newly Emerging SARS-CoV-2 Variants	mBio	PubMed	2021
08	Naveca et al	Reinfecção do SARS-CoV-2 pelo novo Variant of Concern (VOC) P. 1 no Amazonas, Brasil.	Virologic.org		2021
09	Faria et al	Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil	Science	PubMed	2021
10	Fiocruz	O que se sabe sobre a Variante Delta		IFF	2021
11	Starr et al	Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016	Cell Reports Medicine	PubMed	2021
12	Liu et al	Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant	BioRxiv	PubMed	2021
13	Kadam et al	SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights	Journal of Basic Microbiology	PubMed	2021
14	Long et al	Molecular Architecture of Early Dissemination and Massive Second Wave of the SARS-CoV-2 Virus in a Major Metropolitan Area	mBio	PubMed	2020
15	Havranek et al	Computationally Designed ACE2 Decoy Receptor Binds SARS-CoV-2 Spike (S) Protein with Tight Nanomolar Affinity	Journal of Chemical Information and Modeling	Pubmed	2021
16	Silva et al	Viral, host and environmental factors that favor anthrozoönotic spillover of coronaviruses: Na opinionated review, focusing on SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2	The Science of the Total of Environment	PubMed	2021
17	Sanyaolu et al	The emerging SARS-CoV-2 variants of concern	Infectious Disease	PubMed	2021

18	Brito et al	Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2		Google Acadêmico	2020
19	Fung e Liu	Human Coronavirus:Host-Patogen Interaction	Annual Review of Microbiology	PubMed	2019

A tabela 2 mostra o objetivo, tipo de estudo e resultados, referentes ao tema, encontrados nos estudos selecionados para a revisão integrativa da tabela 1.

Tabela 2 Descrição dos artigos utilizados na tabela 1 quanto ao seu objetivo, o tipo de estudo e seus resultados esperados.

Nº	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados encontrados
01	Determinar as principais variantes do SARS-CoV e suas relações e diferenças moleculares e estruturais.	Ensaio clínico	Os resultados demonstraram através ensaio clínico através de RT-PCR a detecção das VOCs e suas possíveis mutações moleculares dos nucleotídeos das principais variantes circulantes – Alfa, Beta, Gama e Delta.
02	Identificação da quantidade de variantes circulantes no Brasil.	Qualitativo	As variantes circulantes no Brasil são respectivamente a variante Alfa, Beta, Gama, e recentemente a variante Delta.
03	Caracterização da variante Alfa quanto à sua virulência e transmissibilidade.	Estudo descritivo e transversal	Com uma análise de dados de 185.234 pessoas que testaram positivo para SARS-CoV-2, foi-se isolado a variante Alfa, e como resultados obteve-se que a capacidade de virulência foi aumentada, tendo como reflexo um risco de 73% mais elevado de levar seus hospedeiros a óbito, e maior transmissão em relação ao seu ancestral.
04	caracterização da prevalência e transmissão da variante Alfa.	Estudo descritivo	Nos resultados constatou-se que a variante Alfa obteve uma taxa mais alta de transmissão devido a mudanças estruturais que a beneficia, uma maior prevalência, cerca de <0,5% maior em relação a algumas outras variantes em relação aos números de casos.
05	Determinação das capacidades de virulência e transmissibilidade da variante Beta.	Ensaio clínico	Como resultado obteve-se que a variante possui várias mudanças na proteína Spike. Entre as principais alterações encontradas a N501Y e E484K dão a variante fuga da neutralização, diminuição da sensibilidade ao plasma convalescente, aumentando a sua entrada na célula e maior

			capacidade de reprodução e transmissão.
06	Descrever a transmissão e capacidade de resistência ao sistema imune.	Ensaio clínico	Como resultados, foram obtidos, através de testes com macacos, que a variante Beta possui maior taxa de transmissão, e uma menos resposta do sistema imune, gerando quadros graves de sintomas pelas variantes.
07	Descrever o significado das mutações na variante Beta.	Estudo descritivo	Demonstrou-se que as mutações em seu material genético proporcionaram um aumento da afinidade com o receptor ACE2 humano, além de algumas dessas mutações a levarem a um aumento na capacidade evasão do sistema imune.
08	Descobrir a abrangência da variante Gama pelo território Brasileiro.	Estudo descritivo	Após a sua aparição, a variante se espalhou por diversos estados pelo Brasil, como São Paulo, Sergipe, Paraná e Ceará.
09	Mostrar as principais mutações da variante Gama, e seus demais atributos melhorados.	Estudo descritivo	As questões regionais, e ações políticas foram cruciais para a rápida disseminação da variante pelo território, uma vez que atrapalha a vigilância genômica. A rápida disseminação viral se deu a muitas mutações obtidas pelo vírus, sendo as principais a N501Y, K417T e E484K, potencializando sua ligação com a ACE2, transmissão, esta aumentada entre 1,7 e 2,4 vezes, e neutralização anticorpos monoclonais.
10	Caracterizar a variante Delta no Brasil.	Estudo descritivo	Os primeiros casos da Delta no Brasil foram em meados de junho de 2021. A variante apresentou um grande grau de infecção e transmissibilidade, se disseminando rapidamente pelo território brasileiro, como em São Paulo em era responsável por 99,7% dos casos.
11	Determinar a capacidade de infecção e as mutações da variante Delta	Descritivo e transversal	Como resultados obteve-se que as principais mutações da proteína Spike são a L452R e P681R, estas mutações lhe proporciona vantagens sobre seu hospedeiro.
12	Descrever a mutação P681R e suas vantagens na variante Delta.	Ensaio clínico	Nos resultados a P681R se mostrou uma mutação relevante, uma vez que tal mutação leva a uma melhor eficiência na clivagem da furina no domínio S1/S2, levando o vírus uma melhor eficiência na entrada na célula hospedeira.
13	Buscar ferramentas para a vigilância genômica	Revisão bibliográfica	A ferramenta GISAID é uma base de dados genômicos, que

			atualmente é utilizada pelos pesquisadores para determinações genéticas das variantes do SRAS-CoV-2.
14	Caracterizar a vigilância epidemiológica por metodologias	Ensaio clínico	Nos resultados se teve o sequenciamento de nova geração, estas que são utilizadas para monitoramento das variantes locais de diversos países.
15	Descrever a vigilância epidemiológica por meio do uso da PCR	Estudo clínico	PCR e seus derivações são métodos efetivos para a vigilância de mutações, uma vez que a técnica amplifica determinados genes, para assim detectar a presença das variantes
16	Destacar distribuição de pequenos laboratórios para realizar testes afim de ocorrer a vigilância.	Revisão bibliográfica	A detecção das variantes deve ser feita e relatadas através de relatórios criados, após um período de testagem, pelo Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN de cada estado no país.
17	Objetivar perspectivas futuras.	Revisão bibliográfica	Como piora do cenário mundial, houve o aparecimento de variantes, que possuem muito mais perigo à sociedade, brasileira e mundial. Com isso se faz necessário mais pesquisas para compreensão de cada uma das variantes
18	Obter mais conhecimento da relação vírus-hospedeiro.	Revisão de bibliográfica	Em resumo, ainda não se tem muito conhecimento a respeito dos mecanismos dos vírus em não ocasionarem sintomas em seus hospedeiros, e que espera que haja estudos futuros para tal assunto
19	Compreender melhor a interação das variantes com sus hospedeiros.	Revisão bibliográfica	Nos resultados descobriu-se que compreender melhor as variantes com seus hospedeiros nos possibilitarão contemplar os fatores virais e dos hospedeiros que controlam a patogênese do SARS-CoV-2 e suas variantes, e assim poder criar abordagens terapêuticas com melhor eficácia contra a infecção pelo SARS-CoV-2 e suas variantes.

4.1 O perfil das variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil

Segundo Rosa *et al* (2021), as Variantes de Preocupação são as variantes mais predominantes na maioria dos países, sendo responsáveis pelo alto índice de infecções e mortes. Essas variantes Alfa, Beta, Gama e Delta, possuem distinções e

igualdades estruturais e moleculares entre elas. Essas diferenças as tornam mais propensas a prosperarem em determinadas regiões.

Segundo o Ministério da Saúde (2021), no Brasil já foram identificadas pelo menos as quatro principais variantes de preocupação, as VOC. Ainda relata que as variantes estão em alta disseminação, com uma alta taxa de transmissão e infectividade. Entretanto nota-se que ainda assim, há regiões que algumas variantes estão causando mais infectividade do que outras, entretanto ambas estão causando muitas infecções, reflexo disso são os 21 milhões de casos por infecção por SARS-CoV-2.

A variante Alfa, que teve seu início no Reino Unido, foi a primeira a desembarcar no Brasil. Grint *et al* (2021) reporta que o primeiro caso de infecção foi notificado em dezembro do ano de 2020. Ainda diz que inicialmente achava-se que esta variante não teria tanta transmissibilidade, entretanto, devido as crescentes mutações em seus genes, a variante acabou se estabelecendo no território, sendo responsável por boa parte das infecções em diversos estados. Isso se deve as diferenças regionais que acabam proporcionando o crescimento das infecções locais, uma vez que a variante Alfa possui uma alta taxa de infectividade e transmissibilidade, isto se reflete atualmente, nesse alto número de infectados da pandemia e sua boa parte de predominância no Brasil e outros países.

Galloway *et al* (2021) contribui que a variante alfa possui um grande potencial para perdurar a sua dominância por um período prolongado. Em um modelo compartimental usando duas variantes, foi constatado que a variante alfa tem inicialmente uma prevalência baixa, mas por ser mais transmissível ocorre uma rápida propagação pela população, a fazendo ser dominante em algumas regiões.

Por outro lado, a variante Beta, Sul-Africana, teve seus primeiros casos confirmado no Brasil em maio de 2021, no estado de São Paulo. Segundo Wibmer *et al* (2021), esta variante devido a sua maior transmissão e evasão do sistema imune do hospedeiro, foi responsável por ocasionar muitos casos de infecções no Brasil. Só no estado de São Paulo, essa cepa foi responsável por cerca de 3% dos casos no mês de maio, entretanto, atualmente com o aparecimento de outras variantes essa média já caiu para mais ou menos 1% por cento. O demonstra que as alterações genéticas dessa variante se tornaram obsoletas em relação às demais, mais adaptadas.

Sheward *et al* (2021), contribui que o aumento das variantes se dá pela melhora de sua capacidade viral. Em experimentos com macacos, foi comprovado uma maior transmissão da variante beta na população de teste. Ademais quando submetidos a imunização, ficou constatado que os animais não conseguiram desenvolver uma defesa imune para a variante, o que os deixou expostos aos fortes sintomas da doença. Ou seja, em um cenário isolado e com indivíduos desprotegidos, essa variante ainda, assim, possui um alto poder de virulência e transmissão.

Chakraborty *et al* (2021) em suas pesquisas determinaram que a variante Beta possui várias mutações no seu material genético. Segundo o autor e seu grupo, a variante Beta possui mutações distintas espalhadas em seu material genético, o que a proporcionou um aumento e melhoria da afinidade com o receptor ACE2 humano, além de algumas dessas mutações a levarem a um aumento na capacidade evasão do sistema de defesa do hospedeiro. A pesquisa mostra que a variante ganhou algumas mutações importantes durante o mês de setembro de 2020, o que proporcionou uma maior disseminação, conseqüentemente elevando sua contaminação.

Por outro lado, a variante Gama tem sua origem no Brasil, em meados de janeiro de 2021, no estado do Amazonas. Segundo Naveca *et al* (2021), essa variante se espalhou rapidamente no estado do Amazonas, e posteriormente em outros estados, como São Paulo, Sergipe, Paraná, Ceará e Maranhão. Até o mês de junho, dados demonstram que essa variante possui uma grande predominância no Brasil, chegando a quase todos os estados.

Segundo Faria *et al* (2021), essa variante se espalhou muito, estando presente em praticamente todo o território Brasileiro. Segundo o autor essa disseminação de alta velocidade e eficiência da variante se deve a desigualdades locais e distrações políticas, não dando assim atenção à aparição dessa variante. O grupo em sua avaliação observou que o vírus possui uma rápida distribuição em um curto período de tempo, mas após alguns ciclos houve um declínio no nível das infecções. Ademais, destacaram que essa variante possui mais infectividade em relação as outras cepas não gamas locais. Na verdade, a diferença de infecção foi determinada pelo grupo em cerca de 1,7 a 2,4 vezes mais capacidade de infecções. Isso explica a taxa de infecções pela variante Gama pelos estados Brasil, em tão pouco tempo.

Essa capacidade toda se deve a algumas mutações importantes no genoma dessa variante. Faria *et al* (2021) diz que as principais alterações ficam destacadas pelas mutações ocorrida na proteína Spike. As principais são N501Y, K417T e E484K, sendo a N501Y uma mutação em comum com a variante Alfa, mostrando uma linha de mutações convergentes entre algumas variantes, devido a padrões de evolução para uma melhor adaptação. Essas três principais mutações estão intimamente ligadas com uma maior afinidade da ligação com a ACE2, influenciando na entrada do vírus, dando mais ênfase na maior transmissibilidade da variante Gama, além das duas primeiras estarem relacionadas com a capacidade de escapar de anticorpos monoclonais, o que explica reinfecções mesmo após já terem se contaminado com a cepa original ou mesmo após a vacinação.

Atualmente foram notificados casos de variante Delta no Brasil. Segundo o Fiocruz (2021), a variante Delta chegou em no início de junho de 2021, com uma infecciosidade diferente das demais variantes até então conhecidas no território brasileiro. Esta variante após chegar no país, se espalhou rapidamente por diversos estados, como São Paulo, onde a cepa está sendo responsável por cerca de 99,7% dos casos desde que chegou até o atual momento; no Rio de Janeiro; Goiás; Paraná; e no Maranhão que não possui contaminação comunitária até o momento, com apenas algumas contaminações importadas no mês de maio, advindas de um tripulante filipino que estava em uma embarcação atracada na costa maranhense, o qual teve resultado para COVID-19 positivo após ser testado em hospital na cidade de São Luis, tendo logo após o material genético do vírus analisado no estado do Pará.

A capacidade da variante Delta em ocasionar infecções de maior amplitude e mais graves se deu por algumas mutações importantes. Starr *et al* (2021) expõe que para a variante chegar a este estado de apogeu a variante se proveu de mutações de cunho de substituições, adições e deleções de alguns genes de seu material genético. Dentre tais modificações, destacam-se as mutações da proteína Spike, L452R e P681R, que alteraram a conformidade molecular de áreas específicas da proteína Spike o que proporciona um aumento na sua interação com a ACE2, além de lhe proporcionar outras vantagens sobre seus hospedeiros, como a L452R, que tem a capacidade de escapar de anticorpos monoclonais utilizados nos tratamentos.

Do mesmo modo, Liu *et al* (2021) ressalta que além da L452R, essa variante possui a mutação P681R, mutação essa de grande importância. De acordo com os

pesquisadores, a P681R se mostrou uma mutação muito importante para a capacidade de transmissão da variante, pois há a hipótese de que tal mutação possa proporcionar uma melhor eficiência na clivagem da furina no domínio S1/S2, isso leva o vírus a obter uma melhor eficiência na entrada na célula hospedeira. Isso acarretaria numa maior reprodução e transmissão da variante em uma população.

4.2 Estratégias utilizadas para a identificação de novas variantes

Segundo Kadam *et al* (2021), as determinações genéticas são de extrema importância para a identificação das novas variantes circulantes. Dito isto como principais ferramentas para utilização pelos países é a ferramenta GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), um banco de dados online sem fins lucrativos. Esta ferramenta possui dados genômicos do SARS-CoV-2 e das variantes existentes em mais de 140 países.

A ferramenta GISSAID é uma base utilizada por pesquisadores do mundo inteiro. No Brasil, também o governo adotou estratégias para controle genômico das variantes, entretanto para tais informações se faz necessário o uso de técnicas de sequenciamento de ponta para obtenção de tais dados. Segundo Long *et al* (2020), a vigilância epidemiológica por metodologias, tais como as de sequenciamento de nova geração são utilizadas para monitoramento das variantes locais. O sequenciamento de nova geração é uma técnica com menos custos quando comparada as técnicas de sequenciamentos anteriores, além de ser muito mais abrangente e mais veloz. Isso acontece pelo fato de que a leitura das bases de sequenciamentos serem identificadas por corrente elétrica o que possibilita saber exatamente as bases correspondentes devido a pequenas alterações nas cargas elétricas específicas de cada base. Ademais a técnica possibilita uma leitura de grandes genomas, cerca de 1 Tb de bases em pouco tempo, o que possibilita leitura de uma grande quantidade de genes de muitos tipos de variantes em pouco tempo.

Com as possíveis alterações documentadas e genes sequenciados das mutações catalogadas e disponíveis em bancos de dados, é possível a existência de uma vigilância por parte das autoridades governamentais, por meio de direcionamento dos casos suspeitos em locais específicos para a detecção da cepa. Havranek *et al* (2021) expõe que a PCR e seus derivações são métodos efetivos para a vigilância de mutações, uma vez que a técnica amplifica determinados genes, para assim detectar

a presença das variantes, estas que já são conhecidas e possibilitadas para uso na vigilância genômica.

Uma vez que todas essas técnicas e bases estão disponíveis e usáveis para vigilância genômica das variantes, no mundo, principalmente no Brasil. Se faz necessário estratégias governamentais para distribuição de pequenos laboratórios para realizar testes afim de ocorrer a vigilância. Silva *et al* (2021) complementa que a coleta de materiais biológicos para a detecção das variantes deve ser feita e relatada através de relatórios pelo Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN de cada estado no país. Estes respectivos relatórios devem ser feitos e enviados aos órgãos estaduais imediatamente.

4.3 Perspectivas futuras para a pandemia de COVID-19

Sanyaolu *et al* (2021) ressalta que a pandemia proporcionou um momento longo de doença e mortes fazendo milhões de vítimas por onde se instalou, levando muitos a óbitos. Como piora do cenário mundial, houve o aparecimento de variantes, que possuem muito mais perigo à sociedade, brasileira e mundial. Essas variantes muito se têm conhecido, o que propiciou a criação de medidas para prevenção e combate a elas. Entretanto, apesar desse conhecimento, ainda é pouco para levar a uma erradicação ou neutralização dessas variantes. Com isso se faz necessário mais pesquisas para compreensão de cada uma das variantes.

Espera-se que os estudos futuros possam propiciar uma melhora do cenário mundial na pandemia através de melhores conhecimentos a respeito da interação do vírus e as relações com as pessoas assintomáticas. Brito *et al* (2020), diz em seus estudos que ainda não se tem muito conhecimento a respeito dos mecanismos dos vírus em não ocasionarem sintomas em seus hospedeiros, e que espera que haja estudos futuros para tal assunto, visto que os assintomáticos são os principais indivíduos transmissores do vírus, pois uma vez compreendidos esses mecanismos, haverá uma perspectiva no futuro para se criar medidas afim de uma diminuição da contaminação entre a população.

Fung e Liu (2019) complementa que a compreensão de qualidade da interação do SARS-CoV-2 e suas variantes com seus hospedeiros nos possibilitará contemplar os fatores virais e dos hospedeiros que controlam a patogênese do SARS-CoV-2 e suas variantes, e assim poder criar abordagens terapêuticas com melhor

eficácia contra a infecção pelo SARS-CoV-2 e suas variantes. Um bom exemplo, é o mecanismo por meio do qual as variantes diminuem a eficácia de medicamentos utilizados em tratamentos. Uma vez entendido esses mecanismos, os mecanismos de entrada do SARS-CoV-2, os fatores que diminuem os sintomas em seus hospedeiros, e a utilização de medidas de segurança, como uso de máscaras e distanciamento social, pode-se sonhar com um futuro em que as variantes e seu ancestral, sejam erradicados com eficácia no Brasil e nos demais países.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando se iniciou o trabalho da pesquisa constatou-se que a chegada do SARS-CoV-2 e posteriormente suas variantes ao Brasil, como a alfa e as demais, dando ênfase a P1 que se originou localmente. Elas ainda estão causando altas infecções, devido o potencial de transmissibilidade e capacidade do vírus de sofrer mutações genéticas. Estes fatores se fizeram importante para que se pudesse estudar sobre uma análise da variabilidade genômica do SARS-CoV-2 no Brasil, através de uma revisão Integrativa.

Dessa forma, como objetivo teve-se a avaliação genômica do SARS-CoV-2 no Brasil. Constata-se que o objetivo foi atendido, porque efetivamente o trabalho conseguiu identificar as principais variantes circulantes no Brasil e o porquê de suas mutações.

A pesquisa partiu da hipótese de que o número populacional e densidade demográfica permitem a disseminação elevada da doença, uma vez que, o vírus possui a capacidade de reorganizar sua estrutura e dota-se de mecanismos inatos de evasão, o levando a uma maior sobrevivência e eventualmente o surgimento de novas mutações que podem potencializar o avanço da doença. Então durante o trabalho foi feito o teste da hipótese, sendo confirmada, devido aos inúmeros mecanismos obtidos pelas variantes por causa das mutações, além da grande população submetida às transmissões constantes, respondendo assim, o problema da pesquisa.

Diante da metodologia proposta, percebe-se que o trabalho poderia ter sido realizado com uma pesquisa mais ampla na bibliografia para analisar os aspectos da fisiopatologia das variantes, tendo uma ênfase às diferenças da imunopatologia entre as variantes. Ademais poderia ter sido aprofundado nas questões dos fatores geográficos do Brasil, assim como um maior estudo a respeito do impacto das variantes de acordo com a etnia, sexo e idade.

Sugere-se que em trabalhos futuros haja um aprofundamento em questões de como ocorre a fisiopatologia de cada uma das variantes, de forma abrangente. Ademais, os próximos trabalhos abordem de forma sucinta e abrangente questões de impactos das variantes em diversas etnias brasileira, além de ter uma abordagem dos danos e sintomas ocorridas por sexo e idade.

De acordo com os nossos resultados podemos concluir que as variantes mais prevalentes circulantes no Brasil são a variante Alfa, Beta, Gama e Delta. Dando destaque a variante Delta e Gama, que foram responsáveis por 74,5% e 23,6% de casos no Brasil. Na região nordeste, a variante com maior número de casos foi a variante Delta. Entretanto, no Maranhão a predominância continua sendo por parte da variante Gama.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Fahim; KAMAL, Mohammad A.; TEKWANI, Babu L. Emergence and Reemergence of Human Coronavirus: Spike Protein as the Potential Molecular Switch and Pharmaceutical Target. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.] 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327904/>. Acessado em: 14 out. 2021.
- ALEEM, Abdul; AB, Akbar Samad; SLENKER, Amy K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>. Acessado em: 19 out. 2021.
- ALMUBAID, Zaid; AL-MUBAID, Hisham. Analysis and comparison of genetic variants and mutations of the novel coronavirus SARS-CoV-2. **Gene Reports**, [S.L.], v. 23, p. 01-10, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101064>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681535/>. Acesso em: 18 out. 2021.
- AOKI, Akira *et al.* A rapid screening assay for L452R and T478K spike mutations in SARS-CoV-2 Delta variant using high-resolution melting analysis. **The Journal Of Toxicological Sciences**, [S.L.], v. 46, n. 10, p. 471-476, jul. 2021. Japanese Society of Toxicology. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.46.471>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602531/>. Acesso em: 22 out. 2021.
- BAKSHANDEH, Behnaz; JAHANAFROOZ, Zohreh; ABBASI, Ardeshir; GOLLI, Matin Babae; SADEGHI, Mahya; MOTTAQI, Mohammad Sadeq; ZAMANI, Maryam. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 154, p. 104831, maio 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104831>. Acessado em: 03 de set. 2021.
- BCHETNIA, Mbarka *et al.* The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review of the current global status. **Journal Of Infection And Public Health**, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1601-1610, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778421/>. Acesso em: 14 out. 2021.
- BENTON, Donald J. *et al.* Ligação ao receptor e preparação da proteína spike do SARS-CoV-2 para fusão da membrana. **Nature**, v. 588, n. 7837, pág. 327-330, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>. Disponível em:
- 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**, [S.L.], v. 87, n. 11, p. 6150-6160, 27 mar. 2013. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.03372-12>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536651/>. Acesso em: 22 out. 2021.
- BRITO, Sávio Breno P. *et al.* Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo, 2020, v. 56, p. 01-10. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/8BSZPYms95JCjyW5stbLBGM/?format=pdf&lang=pt>.
Acessado em: 12 out. 2021.

CARVALHEIRO, JOSÉ DA ROCHA. Os coletivos da Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-24, 2020. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ea/a/r3b8xvPR6jZP5bQvhY6DSCs/abstract/?lang=pt>.
Acessado em: 08 out. 2021.

CASCELLA, Marco et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>.
Acessado em: 21 out. 2021.

CHAKRABORTY, Chiranjib *et al.* Evolution, Mode of Transmission, and Mutational Landscape of Newly Emerging SARS-CoV-2 Variants. **Mbio**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1-22, 31 ago. 2021. American Society for Microbiology.
<http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01140-21>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465019/>. Acesso em: 19 out. 2021.

CHAN, Jasper Fuk-Woo et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 221-236, 1 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902.P>.

CHAUDHARI, Jayeshbhai; VU, Hiep L. X.. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Reverse Genetics and the Major Applications. **Viruses**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 01-23, 31 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v12111245>.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142752/>. Acesso em: 16 out. 2021.

CHEN, Albert Tian et al. O COVID-19 CG permite a mutação SARS-CoV-2 e o rastreamento de linhagem por locais e datas de interesse. **Elife**, v. 10, p. e63409, 2021. <https://dx.doi.org/10.7554%2FeLife.63409>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620031/>. Acessado em: 14 out. 2021.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 92, n. 4, p. 418-423, 7 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>. Acesso em: 19 out. 2021.

CHERIAN, Sarah *et al.* SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India. **Microorganisms**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-11, 20 jul. 2021. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9071542>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34361977/>. Acesso em: 22 out. 2021.

CHIEM, Kevin *et al.* A Bifluorescent-Based Assay for the Identification of Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Variants of Concern In Vitro and In Vivo. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 95, n. 22, p. 1-15, 27 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01126-21>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495697/>. Acesso em: 18 out. 2021.

CHOI, Jun Yong; SMITH, Davey M.. Variantes de preocupação SARS-CoV-2. **Yonsei Medical Journal**. San Diego, p. 961-968. 18 out. 2021. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672129/>. Acesso em: 18 out. 2021.

CUFFARI, Benette. O que são proteínas Spike?. **News Medical Life Science**, 2021. Disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/What-are-Spike-Proteins.aspx>>. Acessado em: 18 out. 2021.

DANILOSKI, Zharko et al. The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types. **Elife**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 01-27, 11 fev. 2021. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.65365>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587969/>. Acessado em: 12 out. 2021

DUONG, Diana. Alpha, Beta, Delta, Gamma: what's important to know about sars-cov-2 variants of concern?. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 193, n. 27, p. 1059-1060, 11 jul. 2021. CMA Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1095949>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253551/>. Acesso em: 21 out. 2021.

ESLAMI, Hadi; JALILI, Mahrokh. The role of environmental factors to of SARS-CoV-2 (COVID-19). **Amb Express**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 01-08, 15 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13568-020-01028-0>. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Transmission+of+SARS-CoV-2&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3Dg5QEwTwpT-QJ. Acesso em: 08 out. 2021.

FARIA, Nuno R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, [S.L.], v. 372, n. 6544, p. 815-821, 21 maio 2021. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abh2644>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853970/>. Acesso em: 21 out. 2021.

FIOCRUZ. **IFF**, 2021. O que se sabe sobre a Variante Delta. Disponível em: <http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/782-variante-delta>. Acessado em: 23 out. 2021. PLANTE, Jessica A. *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. **Nature**, [S.L.], v. 592, n. 7852, p. 116-121, 26 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106671/>. Acesso em: 22 out. 2021.

FIOCRUZ. **Observatório COVID-19**. Cenários epidemiológicos. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19/cenarios-epidemiologicos>. Acessado em: 25 de ago. 2021.

FRAZIER, Laura E. *et al.* Ativação da clivagem da proteína de pico mediada pela mutação SARS-CoV-2 P681R: um estudo de caso de sua primeira aparição na variante de interesse (VOI) A. 23.1 identificada em Uganda. **bioRxiv**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230931/>. Acessado em: 22 out. 2021.

FREITAS, André Ricardo Ribas; BECKEDORFF, Otto Albuquerque; CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes; SIQUEIRA, Andre M.; CASTRO, Daniel Barros de; COSTA, Cristiano Fernandes da; LEMOS, Daniele Rocha Queiróz; BARROS, Eliana N.C.. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: a population based ecological study. **The Lancet Regional Health – Americas**, [S.L.], v. 1, p. 01-09, set. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2021.100021>. Acessado em: 16 de set. 2021.

FUJINO, Takahisa *et al.* Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 1243-1245, abr. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2704.210138>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8135834/#ref7>. Acesso em: 21 out. 2021.

FUNG, To Sing; LIU, Ding Xiang. Human Coronavirus: host-pathogen interaction. **Annual Review Of Microbiology**, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 529-557, 8 set. 2019. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>. Disponível em:

G1. Casos de coronavírus e número de mortes no Brasil em 23 de abril. **Bem estar**, São Paulo, 23,04.2020. Disponível em:
<https://www.google.com/amp/s/g1.globo.com/google/amp/bemestar/coronavirus/noticia/2020/04/23/casos-de-coronavirus-e-numero-de-mortes-no-brasil-em-23-de-abril.ghtml>. Acessado em: 07 out. 2021

GALLOWAY, Summer E. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report*, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 95-99, 22 jan. 2021. Centers for Disease Control MMWR Office. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476315/>. Acesso em: 19 out. 2021.

GAMERO-DE-LUNA, E.J.; GAMERO-ESTÉVEZ, E.. Mutaciones, variantes y cepas de SARS-CoV-2. **Medicina de Familia. Semergen**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 208-209, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2021.01.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33593674/>. Acesso em: 21 out. 2021.

GASULLA, Javier *et al.* Comparação Estrutural e Funcional do Domínio de Ligação ao Receptor SARS-CoV-2-Spike produzido em *Pichia pastoris* e Células de Mamíferos. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78711-6>. Disponível em

GIOVANETTI, Marta *et al.* Evolution patterns of SARS-CoV-2: snapshot on its genome variants. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 538, p. 88-91, jan. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199021/>. Acesso em: 17 out. 2021.

GRINT, Daniel J. *et al.* Gravidade da variante alfa do SARS-CoV-2 (B. 1.1. 7) na Inglaterra. **Doenças infecciosas clínicas**, p. ciab754-, 2021. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487522/>. Acessado em: 18 out. 2021.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 1100-1115, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Pathophysiology+and+Transmission+of+SARS-CoV-2&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DS4Dzk6U5Z8oJ. Acesso em: 08 out. 2021.

HATMAL, Ma'mon M. *et al.* Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. **Cells**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 03-37, 8 dez. 2020. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/cells9122638>. Disponível em:

HAVRANEK, Brandon et al. Computationally Designed ACE2 Decoy Receptor Binds SARS-CoV-2 Spike (S) Protein with Tight Nanomolar Affinity. **Journal Of Chemical Information And Modeling**, [S.L.], v. 61, n. 9, p. 4656-4669, 24 ago. 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00783>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34427448/>. Acesso em: 21 out. 2021.

IMAI, Masaki *et al.* Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 118, n. 27, p. 1-9, 17 jun. 2021. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2106535118>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140350/>. Acesso em: 21 out. 2021.

JACOB, Jobin John et al. Relevância da resposta imune e estratégias de vacinação de SARS-CoV-2 na fase da dinâmica da rainha vermelha viral. **Jornal indiano de microbiologia médica**, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255085721041803>. Acessado em: 22 out. 2021.

JIA, Zaixing; GONG, Wenping. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? **Journal Of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 36, n. 18, p. 1-11, 10 mar. 2021. Korean Academy of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e124>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975397/>. Acesso em: 19 out. 2021.

JIN, Yuefei; YANG, Haiyan; JI, Wangquan; WU, Weidong; CHEN, Shuaiyin; ZHANG, Weiguo; DUAN, Guangcai. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 372, 27 mar. 2020. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/v12040372>. Acessado em: 10 de set. 2021.

JOHNS HOPKINS. **Corona vírus resource center**. COVID-19 map. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://coronavirus.jhu.edu/&ved=2ahUKEwitsfCO4qD0AhUaqZUCHTJiA58QFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw2XXIwWV2IXFAT4DfMAVC3>. Acessado em: 27 out. 2021.

KADAM, Swapnil B. et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: molecular and structural insights. **Journal Of Basic Microbiology**, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 180-202, 18 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jobm.202000537>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460172/>. Acesso em: 13 out. 2021.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; KHALIL, Sara da Silva. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, [S.L.], v. 99, n. 5, p. 473-479, 10 dez. 2020. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>. Acessado em: 25 de ago. 2021.

KHATIB, Hebah A. Al et al. Within-Host Diversity of SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients With Variable Disease Severities. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 10, p. 01-11, 6 out. 2020. Frontiers Media AS. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.575613>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123498/>. Acesso em: 17 out. 2021.

- KIRTIPAL, Nikhil; BHARADWAJ, Shiv; KANG, Sang Gu. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics And Evolution**, [S.L.], v. 85, p. 104502, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>.
- KUMAR, Ashutosh et al. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 3, p. 1343-1350, nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26615>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085084/>. Acesso em: 12 out. 2021.
- LAN, Jun et al. Estrutura do domínio de ligação ao receptor do pico SARS-CoV-2 ligado ao receptor ACE2. **Nature**, v. 581, n. 7807, pág. 215-220, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>. Disponível em:
- LANA, Raquel Martins et al. Identificação de grupos prioritários para a vacinação contra COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 37, n. 10, p. 01-14, jul. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00049821>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34644749>. Acesso em: 08 out. 2021.
- LEE, Ping-Ing; HSUEH, Po-Ren. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. **Journal Of Microbiology, Immunology And Infection**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 365-367, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035811/>. Acesso em: 19 out. 2021.
- LIU, Yang et al. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant. **Biorxiv**, [S.L.], p. 1-29, 13 ago. 2021. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.12.456173>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462752/>. Acesso em: 27 out. 2021.
- LIU, Yen-Chin; KUO, Rei-Lin; SHIH, Shin-Ru. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 328-333, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387617/>. Acesso em: 06 out. 2021.
- LOCONSOLE, Daniela et al. Investigation of an outbreak of symptomatic SARS-CoV-2 VOC 202012/01-lineage B.1.1.7 infection in healthcare workers, Italy. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 01-05, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.007>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107058/>. Acesso em: 18 out. 2021.
- LONG, S. Wesley et al. Molecular Architecture of Early Dissemination and Massive Second Wave of the SARS-CoV-2 Virus in a Major Metropolitan Area. **Mbio**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 1-30, 22 dez. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.02707-20>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127862/>. Acesso em: 16 out. 2021.
- LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10224, p. 565-574, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>. Acesso em: 07 out. 2021.

LUO, Ruibang et al. SARS-CoV -2 biology and variants: anticipation of viral evolution and what needs to be done. **Environmental Microbiology**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 2339-2363, 5 abr. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1462-2920.15487>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769683/>. Acesso em: 17 out. 2021.

MAGGI, Fabrizio *et al.* Imported SARS-CoV-2 Variant P.1 in Traveler Returning from Brazil to Italy. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 1249-1251, abr. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2704.210183>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567246/>. Acesso em: 21 out. 2021.

Ministério da Saúde. Painel coronavírus. **Coronavírus Brasil**, 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 07 out. 2021.

MOHAMMADI, Mehrdad; SHAYESTEHPOUR, Mohammad; MIRZAEI, Hamed. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 1-9, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101606>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428473/>. Acesso em: 19 out. 2021.

NAQVI, Ahmad Abu Turab et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Basis Of Disease**, [S.L.], v. 1866, n. 10, p. 01-16, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544429/>. Acesso em: 16 out. 2021.

NAVECA, Felipe et al. Reinfecção do SARS-CoV-2 pelo novo Variant of Concern (VOC) P. 1 no Amazonas, Brasil. **virológico.org**, 2021. Disponível em: <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>. Acessado em: 21 out. 2021.

NEOPANE, Puja *et al.* SARS-CoV-2 Variants Detection Using TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel Molecular Genotyping Assays. **Infection And Drug Resistance**, [S.L.], v. 14, p. 4471-4479, out. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s335583>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34737587/>. Acesso em: 18 out. 2021.

NEWBY, Gregory A.; LIU, David R.. In vivo somatic cell base editing and prime editing. **Molecular Therapy**, [S.L.], v. 29, n. 11, p. 3107-3124, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.09.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509669/>. Acesso em: 17 out. 2021.

NOGUEIRA, André L. et al. Estimativa da subnotificação de casos da covid-19 no estado de Santa Catarina. Florianópolis-SC:[sn], 2020. Disponível em: <https://noticias.paginas.ufsc.br/files/2020/05/aqui.pdf>. Acessado em: 08 out. 2021.

OMS. **World Health Organization**, 2021 .Rastreie as variantes do SARS-CoV-2. Disponível em:<<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acessado em: 23 out. 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde. **OPAS**, 2020. Histórico da pandemia de COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acessado em: 01 out. 2021.

PARASHER, Anant. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgraduate Medical Journal**, [S.L.], v. 97, n. 1147, p. 312-320, 25 set. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/97/1147/312.long>. Acesso em: 05 out. 2021.

RICHARD, Damien et al. Nenhum sinal detectável para recombinação genética em andamento no SARS-CoV-2. **bioRxiv**, 2020. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.15.422866v1.abstract>. Acessado em: 16 out. 2021.

ROBSON, Fran *et al.* Coronavirus RNA Proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. **Molecular Cell**, [S.L.], v. 79, n. 5, p. 710-727, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402271/>. Acesso em: 27 out. 2021.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. et al. COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [S.L.], v. 35, p. 1-3, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126292/>. Acesso em: 19 out. 2021.

ROSA, G La et al. Rapid screening for SARS-CoV-2 variants of concern in clinical and environmental samples using nested RT-PCR assays targeting key mutations of the spike protein. **Water Research**, [S.L.], v. 197, n. 1, p. 01-12, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2021.117104>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857895/>. Acesso em: 17 out. 2021.

SAADE, Carla *et al.* Live virus neutralization testing in convalescent patients and subjects vaccinated against 19A, 20B, 20I/501Y.V1 and 20H/501Y.V2 isolates of SARS-CoV-2. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1499-1502, 1 jan. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1945423>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176436/>. Acesso em: 19 out. 2021.

SANTOS, Cliomar Alves dos *et al.* SARS-CoV-2 genomic surveillance in Northeast Brazil: timing of emergence of the Brazilian variant of concern p1. **Journal Of Travel Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 1-3, 5 maio 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taab066>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949647/>. Acesso em: 21 out. 21.

SANYAOLU, Adekunle et al. The emerging SARS-CoV-2 variants of concern. **Therapeutic Advances In Infectious Disease**, [S.L.], v. 8, p. 1-10, jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/20499361211024372>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211709/>. Acesso em: 21 out. 2021.

SHANNON, Ashleigh *et al.* Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. **Nature Communications**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-9, 17 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943628/>. Acesso em: 27 out. 2021. GAO, Yan *et al.* Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. **Science**, [S.L.], v. 368, n. 6492, p. 779-782, 15 maio 2020. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb7498>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277040/>. Acesso em: 27 out. 2021.

SHEWARD, Daniel J. *et al.* Beta RBD boost broadens antibody-mediated protection against SARS-CoV-2 variants in animal models. **Cell Reports Medicine**, [S.L.], p. 1-11, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100450>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34723224/>. Acesso em: 19 out. 2021.

SHIEHZADEGAN, Shayan *et al.* Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. **Clinics And Practice**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 778-784, 21 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/clinpract11040093>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698149/>. Acesso em: 22 out. 2021.

SHUKMAN, David. Coronavírus no mundo: onde os casos estão subindo e onde estão caindo. **BBC News Brasil**. 26 jun.2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-53221331>.amp. Acessado em: 07 out. 2021.

SILVA, José Claudio da *et al.* New Brazilian variant of the SARS-CoV-2 (P1/Gamma) of COVID-19 in Alagoas state. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 1-4, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101588>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102147/>. Acesso em: 21 out. 2021.

SILVA, Priscilla Gomes da *et al.* Viral, host and environmental factors that favor anthroozoonotic spillover of coronaviruses: an opinionated review, focusing on sars-cov, mers-cov and sars-cov-2. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 750, p. 01-09, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141483>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829257/>. Acesso em: 18 out. 2021.

SINGH, Devika; YI, Soojin V.. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. **Experimental & Molecular Medicine**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 537-547, abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-021-00604-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864026/>. Acesso em: 12 out. 2021.

STARR, Tyler N. *et al.* Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 1-9, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100255>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842902/>. Acesso em: 21 out. 2021.

STERNBERG, Ariane; NAUJOKAT, Cord. Características estruturais da proteína spike do coronavírus SARS-CoV-2: Alvos para vacinação. **Ciências da vida**, p.

118056, 2020.<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.lfs.2020.118056>. Acessado em: 17 out. 2021.

TONKIN-HILL, Gerry et al. Patterns of within-host genetic diversity in SARS-CoV-2. **Elife**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 01-25, 13 ago. 2021. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.66857>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387545/>. Acessado em: 17 out. 2021.

VIGNIER, Nicolas et al. Breakthrough Infections of SARS-CoV-2 Gamma Variant in Fully Vaccinated Gold Miners, French Guiana, 2021. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 2673-2676, out. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2710.211427>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8462339/>. Acesso em: 21 out. 2021.

WANG, Mei-Yue et al. SARS-CoV-2: estrutura, biologia e desenvolvimento terapêutico baseado em estrutura. **Fronteiras em microbiologia celular e de infecção**, v. 10, 2020.doi: 10.3389/fcimb.2020.587269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324574/>. Acessado em: 12 out. 2021.

WANG, Rui et al. Decoding Asymptomatic COVID-19 Infection and Transmission. **The Journal Of Physical Chemistry Letters**, [S.L.], v. 11, n. 23, p. 10007-10015, 12 nov. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcllett.0c02765>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179934/>. Acesso em: 17 out. 2021.

WIBMER, Constantinos Kurt et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 622-625, 2 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01285-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654292/>. Acesso em: 19 out. 2021.

WIERSINGA, W. Joost et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Jama*, [S.L.], v. 324, n. 8, p. 782-793, 25 ago. 2020. **American Medical Association (AMA)**. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>. Disponível em:

WILLIAMS, Hermione; HUTCHINSON, Danielle; STONE, Haley. Resumo de observação: A evolução e o impacto das variantes do COVID-19 B. 1.1. 7, B. 1.351, P. 1 e B. 1.617. **Biossegurança Global**, v. 3, n. 1, 2021.Disponível em: <https://www.jglobalbiosecurity.com/articles/10.31646/gbio.112/print/>. Acessado em: 22 out. 2021.

WU, Di; WU, Tiantian; LIU, Qun; YANG, Zhicong. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 94, p. 44-48, maio 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>. Acessado em: 25 de ago. de 2021.)

WU, Siqi et al. Effects of SARS-CoV-2 mutations on protein structures and intraviral protein–protein interactions. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 4, p. 2132-2140, nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26597>. Disponível em:

ZHAO, Shi; RAN, Jinjun; HAN, Lefei. Exploring the Interaction between E484K and N501Y Substitutions of SARS-CoV-2 in Shaping the Transmission Advantage of COVID-19 in Brazil: a modeling study. **The American Journal Of Tropical Medicine**

And Hygiene, [S.L.], v. 105, n. 5, p. 1247-1254, 3 nov. 2021. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.21-0412>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34737587/>. Acesso em: 18 out. 2021.