

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

João Arthur Barros Oliveira

Maria Gabriela Britto Tenório

Pedro Vinícius da Silva

**DESCRIÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO FILOGEOGRÁFICA
DAS VARIANTES GAMMA, DELTA E ÔMICRON DE
SARS-COV-2**

Recife – PE

2022

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

João Arthur Barros Oliveira

Maria Gabriela Britto Tenório

Pedro Vinícius da Silva

**DESCRIÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO FILOGEOGRÁFICA
DAS VARIANTES GAMA, DELTA E ÔMICRON DE
SARS-COV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em ciências biológicas.

Orientador: Msc. Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

Recife – PE

2021

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

O48d Oliveira, João Arthur Barros
Descrição de distribuição fitogeográfica das variantes gamma, delta e
ômicon de sars-cov-2. / João Arthur Barros Oliveira, Maria Gabriela Britto
Tenório, Pedro Vinícius da Silva. Recife: O Autor, 2022.
32 p.

Orientador(a): Prof. Msc. Pedro Arthur do Nascimento Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2022.

Inclui Referências.

1. Covid-19. 2. Coronavírus. 3. Dispersão. I. Tenório, Maria Gabriela Britto.
II. Silva, Pedro Vinícius da.. III. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. IV.
Título.

CDU: 573

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a cada um que somou nessa longa e desafiante trajetória. Foram muitos altos e baixos, problemas pessoais, financeiros, uma pandemia, mas que no fim, quando olhamos para trás só me faz com que tenhamos orgulho de todo o caminho percorrido.

Agradecemos principalmente a cada professor que agregou conhecimento durante esses quatro anos de graduação e deixo nossa menção mais do que honrosa para cada um de vocês. Muito obrigado!

RESUMO

Desde de seu primeiro caso confirmado, o SARS-CoV-2, responsável por provocar a pandemia da covid-19, veio causando inúmeros impactos sociais, econômicos e principalmente na saúde pública global, tais impactos tornaram-se ainda mais evidentes com a chegada das diferentes linhagens de tal agente etiológico em diferentes locais do mundo. Tem como objetivo descrever a distribuição filogeográfica das variantes gama, beta e ômicron de SARS-CoV-2. Para a atual revisão de literatura foram utilizadas principalmente publicações das seguintes bases de dados: PUBMED, NCBI, ScienceDirect, Springer, Scielo, ResearchGat. As principais palavras chave utilizadas foram “variants”, “spread”, “sars-cov-2”. Foi critério de exclusão artigos que tratavam sars-cov-2 in vitro. Após a seleção de artigos com o mesmo propósito do tema, foram feitas leituras e interpretações baseadas nos critérios do estudo. O atual trabalho conseguiu reunir informações para dimensionar e quantificar as mutações de diversos genes relevantes nas variantes analisadas, como por exemplo, as dez mutações foram identificadas na proteína Spike da variante Delta. E484K, S494P, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H e K1191N, também foram evidenciadas as 32 mutações nessa mesma proteína da variante ômicron, o que resultou numa maior transmissibilidade por parte desta. Também foi possível trazer comparativos entre diferentes linhagens, evidenciando quais as diferenças entre essas. Foi possível perceber que o processo de mutação apresentado pelo SARS-CoV-2 é constante e segue um padrão de evolução ratificada por outros representantes da mesma família viral. Além de que foi possível apontar os principais pontos de variação genética entre elas e como se deu os impactos socioeconômicos causados por esse vírus.

Palavras-Chaves: Covid-19, Novo Coronavírus, Dispersão.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA FAMÍLIA CORONAVIRIDAE	9
2.1.1 SARS-COV.....	9
2.1.2. MERS-COV.....	10
2.1.3. SARS-COV-2	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19.....	12
2.3 CARACTERÍSTICAS GENÔMICAS DO SARS-COV-2.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 OBJETIVO GERAL.....	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4. METODOLOGIA.....	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1 INÍCIO E CLASSIFICAÇÃO DE DIFERENTES VARIANTES DO SARS-COV-2.....	17
5.2 FILOGEOGRAFIA DAS VOC'S SARS COV 2020.....	18
5.3 ANÁLISE FILOGENÉTICA E DISPERSÃO DA LINHAGEM B.1.617.2 (VARIANTE DELTA) EM DIFERENTES CONTINENTES.....	20

5.4 POSSÍVEIS VERTENTES PARA A PREDOMINÂNCIA DA VARIANTE P.1 NA AMÉRICA DO SUL.....	22
5.5 TRANSMISSÃO, ORIGEM E MUTAÇÕES DA VARIANTE ÔMICRON (B.1.1.529) DE SARS-COV-2.....	23
5.6 VARIAÇÕES GENÉTICAS PRESENTES EM DIFERENTES VOC'S DE SARS-COV-2.....	26
6. Considerações Finais	28
Referências	30

1. INTRODUÇÃO

Até o início do século XXI a família coronaviridae possuía baixa relevância para saúde humana, uma vez que suas aparições eram comuns apenas em casos veterinários. Porém um foco maior foi necessário em 2002 após os coronavírus passarem a infectar seres humanos e causar a pandemia da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Tal vírus, causador da nova doença, logo ficou conhecido como SARS-CoV, causando um surto em 29 países nos cinco continentes. Posteriormente, no ano de 2012, mais um coronavírus ganha enfoque quando casos suspeitos são diagnosticados em pacientes do oriente médio. Após ser analisado, são notadas semelhanças genômicas virais entre o novo agente etiológico desconhecido e o SARS-CoV, sendo então, classificado um novo β -CoV, recebendo o nome de Mers-CoV. O novo patógeno foi o responsável pela crise da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, trazendo um estado de alerta para 15 países no Oriente Médio. (COSTA *et al.* 2020).

Já no final de 2019, um excessivo número de casos de pneumonia de origem etiológica desconhecida também chamou atenção na província de Hubei, na China central. Em pouco tempo a doença avançou a níveis preocupantes fazendo com que as autoridades locais soassem o alerta epidemiológico tanto para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) quanto para a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em janeiro de 2020 foi descoberto pelo International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) que tal patógeno se tratava um “novo membro” da família coronaviridae, sendo posteriormente denominado SARS-CoV-2. (MACIEJ *et al.* 2020)¹.

Com o passar do tempo e aumento expressivo no número de casos devido à alta taxa de transmissibilidade do patógeno, a crise é anunciada como “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional” e em março de 2020 a OMS declara a COVID-19, nome dado para a patogenia causada pelo SARS-CoV-2, como uma pandemia. (YASHPAL *et al.* 2020). É importante mencionar também que tal decisão foi tomada em apenas 4 meses desde os primeiros casos, após o coronavírus atingir o incrível número de 185 países, o que a destaca frente às grandes pandemias

ocorridas em séculos passados nas quais possuíam uma margem temporal de anos ou até mesmo décadas de dispersão para alcançar tantas regiões do planeta. (ALMEIDA apud VARGAS,2020)

Com todo esse impacto causado pelo SARS-COV-2, a comunidade científica como um todo se uniu e passou a desenvolver inúmeras pesquisas e contribuições para auxiliar no combate e no entendimento do novo patógeno. Porém, isso acarreta em uma sobrecarga de informações, dificultando a pesquisa para novas possíveis descobertas. Uma vez que várias dessas informações são singularmente publicadas. A revisão em questão permitirá que seja feita uma abordagem tanto da diferenciação genética de cada linhagem viral como também realizará um agrupamento de dados das origens dessas diferentes linhagens.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA FAMÍLIA CORONAVIRIDAE

Os Coronavírus não são considerados novos patógenos, seu primeiro registro no mundo ocorreu em 1937, porém, até então, a família viral ainda não havia atravessado a barreira de espécies, sendo por conta disso, incapaz de infectar seres humanos. Contudo, em meados de 1960 houveram os primeiros registros de membros da família coronaviridae afetando seres humanos. Desde então os membros dessa família passaram a causar surtos significativos de infecções ao redor do mundo.

2.1.1 SARS-COV

Uma das principais características dos coronavírus são suas grandes moléculas proteicas com formatos de coroas localizadas na superfície do vírus. essa família possui três gêneros primários sendo eles, o grupo ALFA, o BETA e GAMMA. atualmente sete membros dessa família conseguem infectar seres humanos: NL63 e 229E do gênero ALFA e OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 do gênero BETA. O Sars-CoV-2 é um vírus de RNA de fita positiva e de linhagem B. e foi caracterizado por ser um vírus de RNA com um gigante número de nucleotídeos (mais de 29.700 nucleotídeos). (ABDELRAHMAN *et al.*, 2020)

Este vírus foi o responsável pelo surto de casos de síndrome respiratória aguda grave em 2002 que teve seu início no mercado de animais de Guangdong, na China. Posteriormente a doença se espalhou para outros 29 países nos cinco continentes causando um total de 8096 casos confirmados e mais de 700 mortes. (EZHILAN *et al.*, 2021)

Tal evento levou as autoridades a investigarem a fundo as possíveis origens de tal patogenicidade. Inicialmente foi assumido que as cepas de Sars-CoV foram transmitidas para civetas através de outros animais e posteriormente chegaram a entrar em contato com seres humanos. Mais tarde outros estudos revelaram relações entre o Sars-CoV humano com o Sars-CoV de morcegos-ferradura (gênero *Rhinolophus*) sugerindo que os morcegos poderiam ter sido reservatórios naturais do vírus e as civetas seriam apenas hospedeiros intermediários. Dessa forma, quando as civetas infectadas pelo vírus foram transportadas para o mercado de Guangdong,

houve a dispersão dos vírus entre as civetas onde, através de sucessivas mutações, tal patógeno passou a infectar humanos. (ABDELRAHMAN *et al.*, 2020)

2.1.2. MERS-COV

Após o surto do Sars-CoV, as autoridades voltaram a entrar em estado de alerta com o surgimento de um novo patógeno responsável pela crise da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, o Mers-CoV, que trouxe preocupação para 15 países do Oriente Médio. O primeiro caso relatado da doença foi em um homem saudita de 60 anos, que vinha tendo sintomas da doença há 7 dias. O genoma do vírus codifica 10 proteínas, sendo elas duas proteínas de replicase (ORF1ab e ORF1a), quatro proteínas estruturais (E, N, S e M) e quatro proteínas não estruturais (ORFs 3, 4a, 4b e 5). Feito um comparativo entre o Sars e o Mers, nota-se que no primeiro patógeno, a transmissão veio por contato com morcegos-ferradura (gênero *Rhinolophus*), já no Mers-CoV, o contato foi feito com camelos dromedários (gênero *Camelus*). Contudo, feito análises genômicas foi indicado que os coronavírus de morcego *Tylonycteris* HKU4 e HKU5 são filogeneticamente relacionados ao Mers-CoV. (ABDELRAHMAN *et al.*, 2020)

2.1.3. SARS-COV-2

Já no final de 2019 casos emergentes de uma nova doença passam a causar preocupação na província de Hubei, China central. Com o decorrer do tempo uma com a alta taxa de transmissibilidade do patógeno a doença foi tomando proporções cada vez mais elevadas até ser considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde acarretando numa série de problemas socioeconômicos. (SINGHAL, 2020)

Apesar do Sars-CoV pertencer à mesma família do Sars-CoV e do Mers-CoV, análises genéticas encontraram maior taxa de semelhança entre o Sars-CoV e Sars-CoV-2. Tal semelhança levou o comitê internacional de taxonomia de vírus a identificar tal patógeno como clado secundário da síndrome respiratória aguda grave em humanos e morcegos. As análises genômicas também revelaram que o genoma do novo coronavírus consiste em seis ORF's compartilhando similaridade genética de aproximadamente 80% se comparado com SarS-CoV. Porém apresentando significativas variações genéticas para a sequência do gene S do SarS-CoV 2, gene

este responsável pela produção da proteína spike, esta que é a principal responsável pela contaminação do hospedeiro. (ABDELRAHMAN *et al.*, 2020)

Já a origem da doença foi sugerida como uma zoonose, após relatos dos casos serem notados em pacientes que foram expostos a animais em um mercado em Wuhan, local onde era comercializado animais como os morcegos (COSTA *et al.*,2020).

Tabela 1 - Comparativo epidemiológico de SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

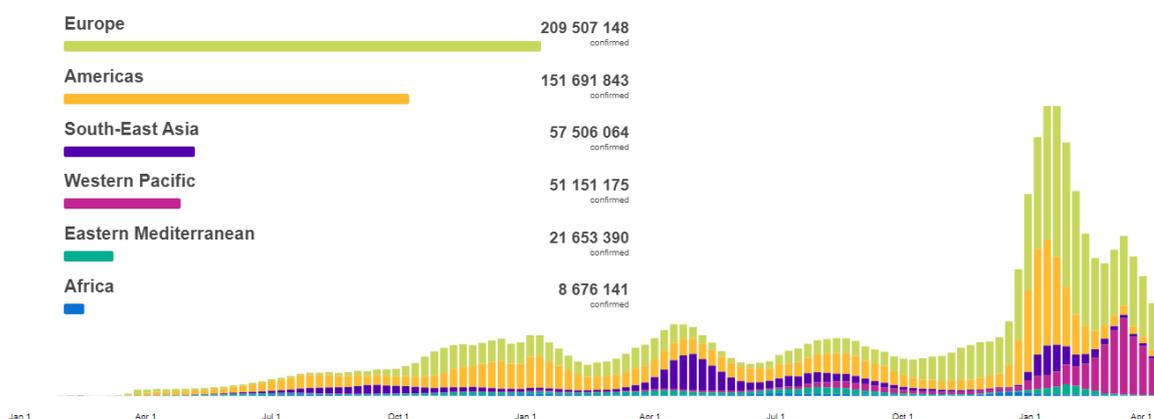
CORONAVÍRUS			
	Sars-CoV	Mers-CoV	Sars-CoV 2
INÍCIO DO SURTO	NOVEMBRO 2002	ABRIL 2012	DEZEMBRO 2019
LOCAL DO PRIMEIRO CASO REGISTRADO	Guangdong, China	Saudi Arabia	Wuhan, China
CASOS CONFIRMADOS	8096	2585 (entre 2012 e fevereiro de 2022)	500 MILHÕES (abril 2022)
TEMPO LEVADO PARA INFECÇÃO DAS PRIMEIRAS 1000 PESSOAS (DIAS)	130	903	48
PERÍODO DE INCUBAÇÃO	2-7	5-6	7-14
TRANSMISSÃO	Transmitido principalmente através do contato físico entre humanos.	Limitado transmissão entre humanos através do contato próximo.	Transmissão ocorre de humano para humano transmissão ocorre através contato próximo.

FONTE: A.A. Rabaan *et al.*, 2020

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

De acordo com os dados obtidos diretamente a partir da plataforma World Health Organization Dashboard, para o ano de 2022, o número atual de casos até o mês de abril foi de mais de 500 milhões de novos casos como mais de 6 milhões de mortes. Deste número, mais de 41,8% do número de casos se concentra no continente Europeu (**Figura 1**).

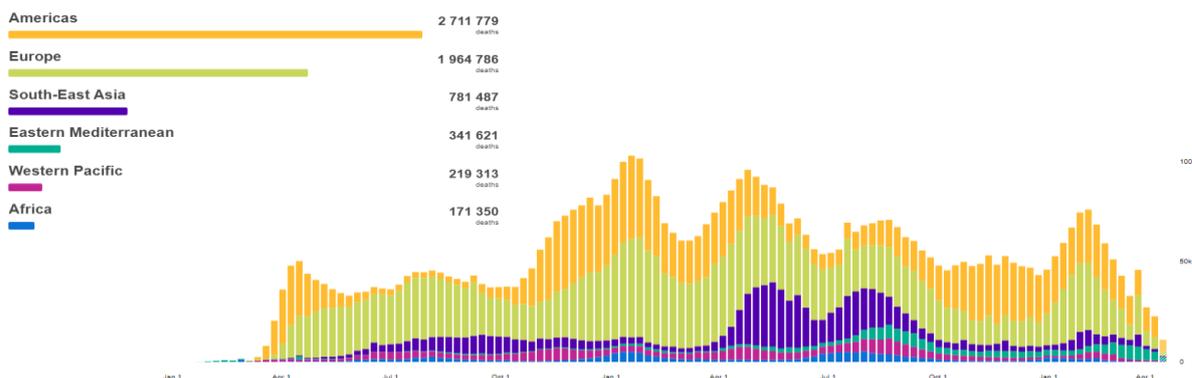
Figura 1 – Dados de número de casos de covid-19 notificados descritos por região global.



Fonte: OMS, 2022.

Contudo, apesar do número expressivo de casos na Europa, os três países com o maior número de casos encontram-se tanto nas américas, quanto no continente asiático, onde os Estados Unidos e Brasil lideram com aproximadamente 21,8% dos casos, e a Índia com aproximadamente 8,6% dos casos totais (WHO, 2022). Porém se for levado em conta a taxa de mortalidade, o Brasil e os Estados Unidos passam a demonstrar um nível alarmante, com aproximadamente 27% do número total de mortes no mundo (**figura 2**).

Figura 2 – Dados de número de mortes notificadas descritos por região global.



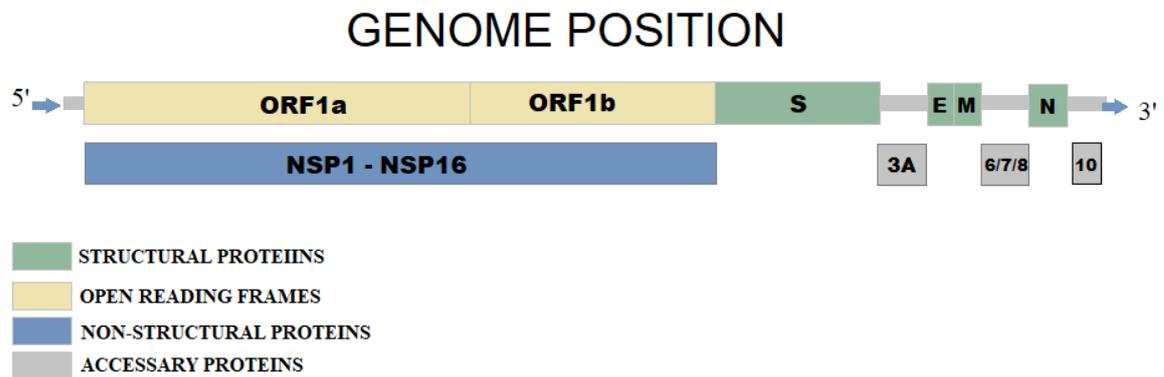
Fonte: WHO, 2022.

2.3 CARACTERÍSTICAS GENÔMICA DO SARS-COV-2

O Sars-CoV 2 é um dos membros da família Coronaviridae, tal patógeno trata-se de um vírus de RNA de sentido positivo e fita simples, sendo envolto por envelope. O genoma do Sars-CoV-2 conta com aproximadamente 30 mil Bases nitrogenadas, das quais a maior predominância dessas bases está entre Guanina e Citosina.

O Genoma conta com uma região não codificante no seu terminal 5', uma região codificadora para uma caixa de leitura aberta ORF1a/b, uma região Codificante da glicoproteína Spike, uma região para codificação do envelope do vírus (proteína E), uma região M para codificação da membrana viral (proteína M), uma região N para codificação do Nucleocapsídeo (proteína N) e uma região não Codificante em seu terminal 3' (**figura 3**).

Figura 3 – Figura representativa da posição de cada gene do Sars-CoV 2



FONTE: KIM *et al.*, 2020

Tal genoma contém cerca de 9.860 proteínas codificadas que são semelhantes a outros membros da família coronaviridae. É visto a existência de uma poliproteína codificada por 50 ORF1a/b que é clivada por papaína-like protease de cisteína e protease de serina tipo 3C.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever a distribuição filogeográfica das variantes gama, beta e ômicron de Sars-Cov-2

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Relacionar as principais variações genéticas entre as variantes gama, beta e ômicron de Sars-Cov-2

- Relacionar as linhagens mais prevalentes com diferentes cenários epidemiológicos

4. Metodologia

Para o desenvolvimento da presente revisão de literatura foram utilizados 61 artigos com os seguintes descritores: covid-19, SARS-CoV-2 e phylogeography. Desses, 29 foram incluídos no trabalho e 32 serviram de apoio e corroboração dos dados presente no mesmo. Os principais bancos de dados utilizados foram: ScienceDirect, PUBMED, Scielo, BVS, ResearchGate e o banco de dados Springer. Das publicações analisadas, o título e o resumo foram tidos como primeiro e segundo critério avaliativo respectivamente. foram critérios de inclusão de artigos na atual revisão: trabalhos envolvendo dispersão, filogeografia, variações genéticas e padrão epidemiológico. já os critérios de exclusão de artigos foram: Trabalhos que envolviam tratamento de sars-cov-2 in vitro, características fisiopatológicas causadas em humanos pela infecção por covid-19 e trabalhos envolvendo possíveis tratamentos para a doença.

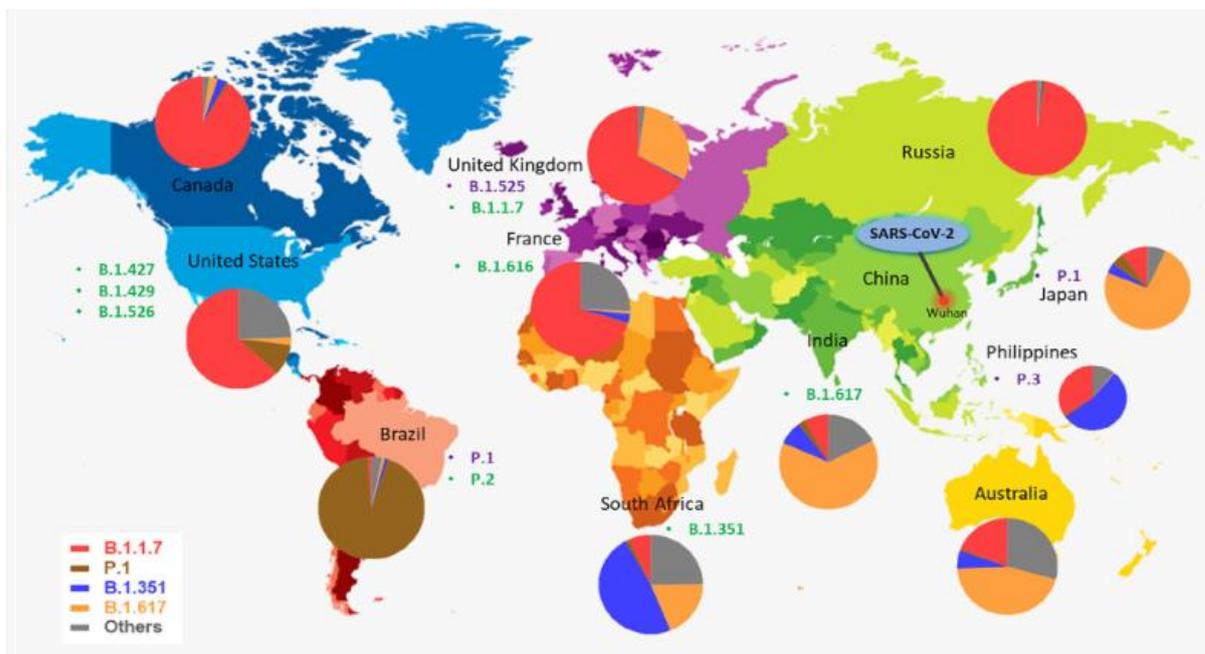
5. RESULTADOS

5.1 INÍCIO E CLASSIFICAÇÃO DE DIFERENTES VARIANTES DO SARS-COV-2

Com a disseminação tão rápida do novo coronavírus, medidas de proteção começaram a ser tomadas e uma corrida por vacinas iniciou-se, fazendo com que existisse uma cooperação mundial entre cientistas para o surgimento de alguma vacina. Tal esforço resultou em seis potentes vacinas que foram aprovadas pelo Group of Experts on Immunization (SAGE) que faz parte da OMS. Tais vacinas foram: mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 mRNA (Pfizer), AZD1222 (Oxford/AstraZeneca), Janssen Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson), BBIBP-CorV (Sinopharm) e CoronaVac (SinovacBiotech) (OMS, 2021).

Com toda a globalização viabilizando a disseminação do vírus em todo o mundo, mutações foram ocorrendo com o passar do tempo. Essas mutações têm a capacidade de enganar o sistema imunológico do hospedeiro, impedindo a anulação do vírus pelos anticorpos, fazendo com que exista a possibilidade de novas infecções do vírus em outras pessoas. **(figura 4).**

Figura 4 – Mapeamento e representação gráfica do aparecimento de diferentes linhagens de Sars-CoV 2 ao redor do mundo.



Fonte: CHADHA et al. (2022)

A OMS classifica as variantes do SARS-CoV-2 em duas categorias, as VOI's (variantes de interesse) e as VOC's, (variantes de preocupação), fazendo-se elas serem categorizadas por seus níveis de ameaça, transmissibilidade, gravidade da doença e sua capacidade de evitar a detecção de diagnóstico, vacinas e estratégias de tratamento (OMS, 2021).

Os VOC's são variantes que por sua vez têm sua virulência superior às outras, tendo uma redução notável na eficácia de medicamentos terapêuticos, vacinas, anticorpos e até mesmo as técnicas de diagnósticos que temos hoje em dia. Isso acaba dificultando e até incapacitando as medidas de saúde pública para o combate dessa doença (OMS, 2021).

5.2 FILOGEOGRAFIA DAS VOC'S SARS COV 2020

Assim como os demais vírus de RNA, o Sars-CoV 2 possui um constante comportamento de mutações, o que acarreta em mais um grande desafio para os pesquisadores e profissionais de saúde: o surgimento de suas diversas variantes. Estas passam pelo processo de seleção natural podendo, em alguns casos, tornarem-se mais comuns do que as cepas que a originaram. Isso ocorre pela possibilidade desta em desenvolver-se melhor, ou ter vantagens adaptativas superiores à sua "cepa ancestral". (WELENSKY, 2020)

Todavia, mesmo com grandes números de variantes já hoje existentes de SARS-COV-2 poucas são de níveis preocupantes para a saúde pública por serem mais transmissíveis, letais ou causarem mais danos aos infectados.

Segundo dados de setembro de 2022 publicados no Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (CEPCD) atualmente acredita-se que haja apenas três variantes de preocupação (tabela 2) de acordo com o órgão. Tais linhagens apresentam provas claras de aumento na transmissibilidade, impacto também na imunidade desses e evidenciam futuros impactos no cenário epidemiológico da União Europeia e no Espaço Econômico Europeu. (ECDC,2022)

Tabela 2 - Relação de variantes de preocupação (VOC'S) segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC)

WHO label	Lineage + additional mutations	Country first detected (community)	Spike mutations of interest	Year and month first detected	Impact on transmissibility	Impact on immunity	Impact on severity	Transmission in EU/EEA
Omicron	BA.2	South Africa	(y)	November 2021	Increased (v) (1, 2)	Increased (v) (3)	Reduced (v) (4, 5)	Community
Omicron	BA.4	South Africa	L452R, F486V, R493Q	January 2022	No evidence	Increased (6, 7)	No evidence	Community
Omicron	BA.5	South Africa	L452R, F486V, R493Q	February 2022	No evidence	Increased (6, 7)	Unclear (8)	Dominant

Fonte: ECDC (2022)

Tal cenário difere-se bastante do cenário ocorrido em 2020 onde as variantes de preocupação que estavam causando maiores danos à população como um todo tratava-se da linhagem B.1.1.7, B.1.351 e p.1, detectadas pela primeira vez no Reino Unido, República da África do Sul e Estados Unidos respectivamente, todos esses identificados em dezembro de 2020. (SAYEED, 2020)

Tais linhagens são hoje (setembro de 2022) consideradas pelo ECDC como “De-escalated variants” (variantes sem escala), isto é, são linhagens que atingiram pelo menos um dos três seguintes critérios:

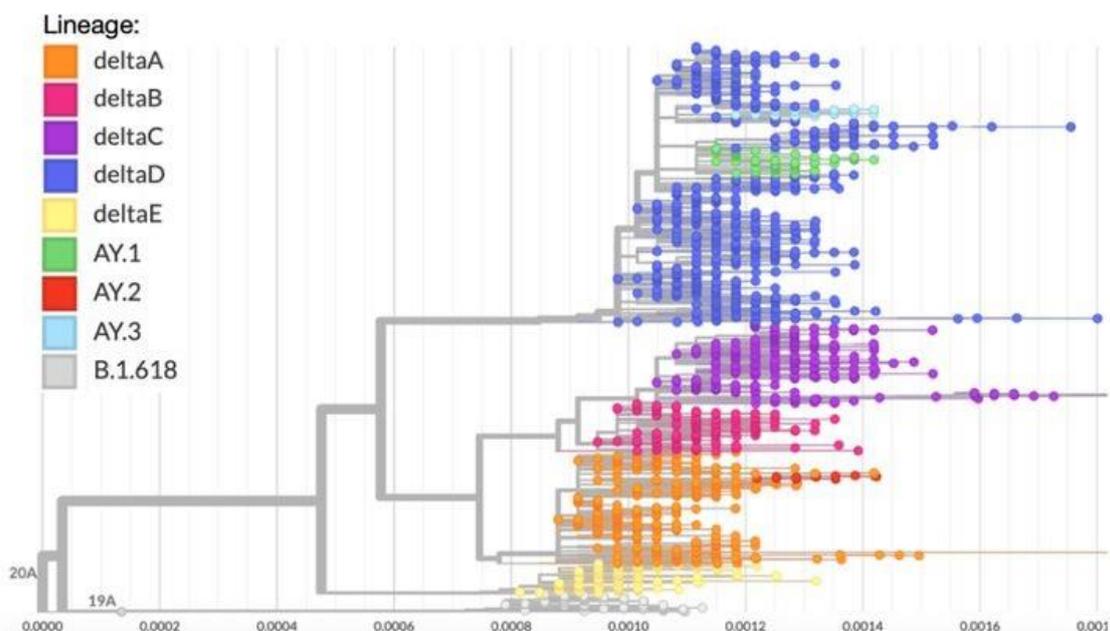
- Não se tem notificações de novos casos;
- Linhagens que estão circundando há muito tempo sem causar impactos significativos no cenário epidemiológico;
- Comprovações científicas descartam a associação dessas linhagens com algum tipo de propriedade preocupante. (ECDC,2022)

5.3 ANÁLISE FILOGENÉTICA E DISPERSÃO DA LINHAGEM B.1.617.2 (VARIANTE DELTA) EM DIFERENTES CONTINENTES

A variante B.1.617.2 do novo coronavírus foi uma das mais notáveis VOC (variante de interesse) que teve seu primeiro relato no Reino Unido em 20 de setembro de 2020. A cepa tornou-se uma relevante variante alcançando e infectando mais de 120 países em menos de um ano desde o seu primeiro registro. (O'Toole et al., 2021). Dentre estes, 5 países foram mais afetados por tal variante, sendo eles: Alemanha, Reino Unido, EUA, Israel e Índia. Segundo um estudo filogenético realizado por Stern et al. (2021) é possível analisar a formação de cinco clados bem definidos para a variante delta, evidenciando dessa forma acentuadas variações genéticas acontecendo dentro de uma mesma linhagem (**figura 5**).

Figura 5 – árvore filogenética da variante B.1.617.2

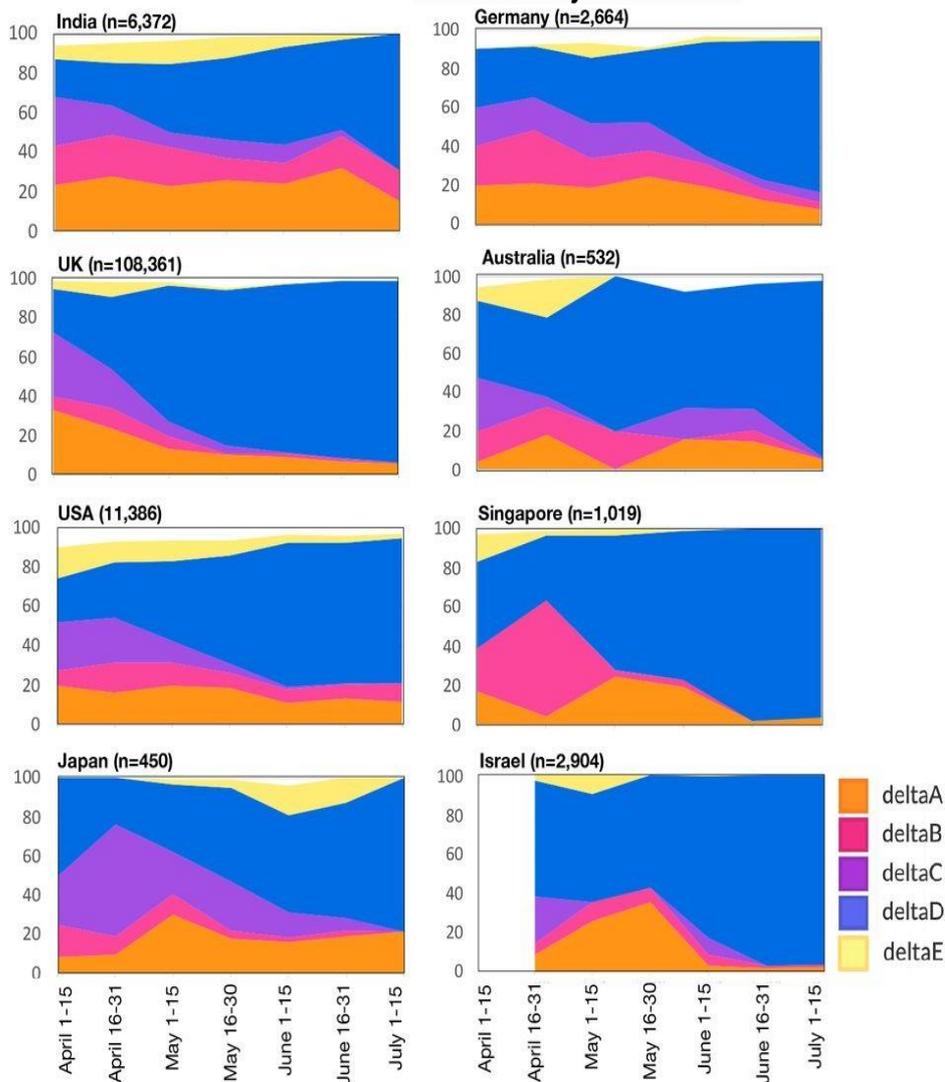
Delta



Fonte: STERN et al. (2021)

Dentre essas variações, cerca de 10 mutações foram identificadas na proteína S desta variante. Estes incluem: E484K, S494P, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H e K1191N (CDC, 2021). Evidências propostas sugerem que a mutação N501Y dentro do RBD (receptor binding domain) da proteína S aumenta a união entre o SARS-CoV-2 com o receptor hACE2 do hospedeiro, aumentando o seu poder de transmissão em 43% a 90% (Davies et al., 2021).

Figura 6 – Gráfico de prevalência de clados da variante delta em oito países no período entre abril e julho de 2020



Fonte: STERN et al. (2021)

As mutações N501Y e P681H foram consideradas culpadas pelo aumento da frequência mundial dessa variante. Já quando se trata da prevalência de aparecimento dos clados de delta nos países mais afetados por essa variante, é possível perceber cenários distintos (**figura 6**).

5.4 POSSÍVEIS VERTENTES PARA A PREDOMINÂNCIA DA VARIANTE P.1 NA AMÉRICA DO SUL

As amostras iniciais da variante P.1 foram identificadas em Manaus em novembro de 2020, descendente da linhagem B 1.1.28 que foi a primeira linhagem detectada no Brasil em março de 2020, mas sendo comparada com a B 1.1.28 foi revelado semelhanças evolutivas, mas diferenças significativas da “raiz às pontas”, revelando rápida variação molecular (FARIA *et al*, 2021). A variante P.1 apresenta 17 mutações não sinônimas (que são mutações que alteram a sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica), sendo 12 delas na proteína S (tabela 2), [S1188L, K1795Q, and E5665D] na ORF1ab, [E92K] na ORF8 e [P80K] na proteína N. (Gómez; Perdiguero; ESTEBAN, 2021). (**tabela 3**).

Tabela 3 - Comparativo de características da linhagem p.1 com duas outras variantes emergentes de março de 2021

Variante	B.1.1.7	B.1.351	P.1
1ª detecção	setembro de 2020	8 de outubro de 2020	2 de janeiro de 2021
Local de detecção	Reino Unido	África do Sul	Japão/Brasil
Mutações na proteína S	7 mutações: N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H 2 deleções: H69-V70del, Y144del	9 mutações: L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V 1 deleção: LAL 242-244 del	12 mutações: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F
Países relataram casos	82	40	19
Países com sequências	64	35	14
Risco potencial	- Transmissão superior - Maior gravidade da doença - Redução modesta na eficácia de neutralização de soros de pacientes convalescentes ou vacinados	- Transmissão superior - Maiores taxas de reinfeção - Redução significativa na eficácia de neutralização de soros de pacientes convalescentes ou vacinados	- Transmissão superior - Maiores taxas de reinfeção - Redução significativa na eficácia de neutralização de soros de pacientes convalescentes ou vacinados

Fonte: Gómez; Perdiguero (2021)

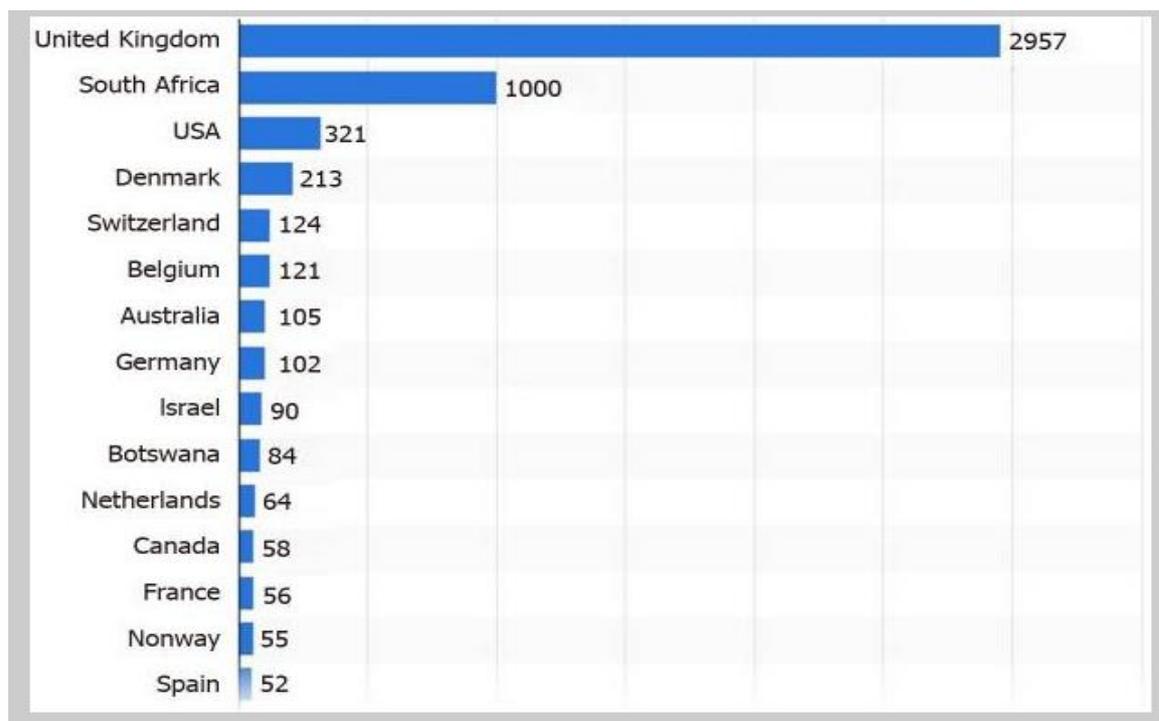
Algumas mutações encontradas na proteína S (spike), sendo estas a E484K, a K417T e a N501Y na região do RBD (ou Domínio de Ligação do Receptor) da proteína fazem com que essa variante tenha conseguido que a neutralização do vírus diminuísse em indivíduos totalmente vacinados. Essa diminuição da efetividade dos anticorpos e essas alterações que também são encontradas na variante B.1.351, sugerem que os anticorpos neutralizadores são menos efetivos em VOCs (variantes de preocupação) com essa configuração de mutações. (ESTOFOLETE *et al.*, 2021)

5.5 TRANSMISSÃO, ORIGEM E MUTAÇÕES DA VARIANTE ÔMICRON (B.1.1.529) DE SARS-COV-2

Em 09 de novembro de 2021, um laboratório privado localizado na África do sul, notificou que em seus testes rotineiros de reação em cadeia da polimerase (PCR) não era possível detectar o gene S, responsável pela codificação da proteína spike. Rapidamente uma reunião de emergência foi solicitada para que análises fossem realizadas nos pacientes da região e em 24 de novembro houve o primeiro caso confirmado de uma nova variante de preocupação, a variante Ômicron. (REN *et al.*, 2022)

A variante Ômicron possui 32 mutações no gene S que afetam tanto sua infectividade quanto sua transmissão, aumentando-as consideravelmente, além de 11 outras mutações em torno de seu genoma. Com tais notícias se espalhando pelo mundo um “botão de pânico” foi pressionado, levando alguns países que haviam começado a flexibilizar as medidas de restrições a reavaliar suas decisões. (CHEN, *et al.*, 2021)

Figura 7 - Gráfico com número de casos de sars-cov-2 causados pela variante ômicron em 16 de dezembro de 2021



Fonte: Ren et al. 2022

Ren, Shi-yan (2022) também traz a provável origem da Ômicron, para ele, tal variante é oriunda de cepas da variante delta e ainda esclarece: “a Ômicron pode ter circulado e evoluído em um único paciente humano imunocomprometido ou cronicamente infectado pela covid-19 [...]”

Figura 8 - comparação das características da variante ômicron com a variante Delta

Characteristic	Omicron (B.1.1.529)	Delta (B.1.617.2)
Country first found	South Africa	India
Time first reported	November 24, 2021	December 5, 2020
Mutation residues	43	18
Δ69-70S deletion	+	-
Transmissibility	3-6 fold	1 fold
R in Gauteng SA	> 2	< 1
Morbidity	Mild	Severe
Death	Rare	Common
Age of patients	Middle aged people	Children or elderly
Vaccine effect	33%	80%

SA: South Africa.

Fonte: Ren et al. 2022

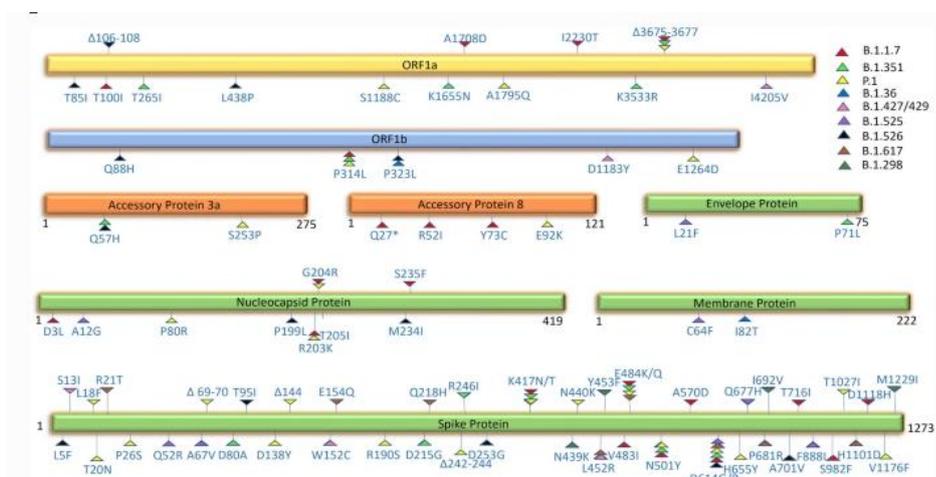
Desde que foi descoberta, a variante Ômicron se espalhou mais rapidamente do que qualquer outra variante já registrada antes, chegando à 2.152 pessoas infectadas em 57 países num período de apenas duas semanas. Contudo, os relatos clínicos a respeito de tal variante são de uma “infecção leve” e com sintomas mais brandos do que suas antecessoras. (MEO *et al.*, 2021)

Tal conclusão condiz claramente com as informações presentes na comparação da variante Ômicron com a Delta (**figura 8**). Onde foi exibida uma maior taxa de transmissão porém uma menor mortalidade, e morbidade.

5.6 VARIAÇÕES GENÉTICAS PRESENTES EM DIFERENTES VOC'S DE SARS-COV-2

Compreender a epidemiologia genômica das variantes do SARS-CoV-2 tem implicações importantes para entender as relações filogenéticas do hospedeiro, patogenicidade e infectividade. Como o vírus é RNA, ele precisa ser adaptado devido às correções genéticas que ocorrem durante a replicação. Na posição 641 (D614G) da proteína S, ocorreu uma substituição em que o ácido aspártico substituiu a glicina, o que era raro até 2020 e prevaleceu posteriormente. As variantes B.1.1.7, B.1.1.28 e B.1.351 carregam esta mutação D614G, mostrando a vantagem da substituição (DUBEY *et al.*, 2022). A segunda mutação mais observada é a N439K, identificada pela primeira vez na Escócia, juntamente com a linhagem B.1.258. Essa mutação nos mostra um aumento de duas vezes na afinidade de ligação ao receptor ACE2, o que lhe confere uma vantagem para o vírus (DUBEY *et al.*, 2022).

Figura 9: representação de variações genéticas de sars-cov-2 presentes em diferentes linhagens



Fonte: DUBEY *et al.* (2022)

A N439K é a segunda mutação mais comum, relatada pela primeira vez na Escócia e depois na cepa B.1.258, sendo detectada em mais de 30 países ao redor do mundo. Esta substituição foi relatada como sendo causada por transversões de C para A no nível de nucleotídeo. Essa mutação triplicou a afinidade de ligação ao receptor ACE2, dando ao vírus uma vantagem adaptativa. Conforme relatado pelo imdevimab, as variantes contendo N439K evitam a imunidade mediada por anticorpos contra mAbs e anticorpos policlonais (DUBEY *et al.*, 2022).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com todos os resultados analisados, tornou-se possível observar que as variantes gama, delta e Ômicron tiveram êxito na sua distribuição continental por sua facilidade e poder de infecção. No continente africano, a variante delta teve uma grande repercussão por trazer preocupação nos países africanos por causa da desigualdade social, que influenciou diretamente na vacinação de tais países (BUTERA *et al.*, 2022).

Em relação a variante P.1, que tem uma grande ocorrência na América do Sul (em especial no Brasil) graças às modificações feitas na proteína S, que trouxeram consigo uma maior resistência às vacinas existentes (GÓMEZ; PERDIGUERO; ESTEBAN, 2021). Inere-se que outro motivo pelo qual essa variante teve facilidade para sua disseminação está vinculado a longos atrasos na implementação de restrições de viagens aéreas e controles fracos sobre a circulação de veículos no rodízio proposto (SANTOS *et al.*, 2021).

Na variante Ômicron (B.1.1.529), que teve uma exorbitante ocorrência no Reino Unido, houve uma diferenciação da P.1 que era muito mais letal. É visto que o estopim da Ômicron foi por causa das 32 mutações na proteína S, o que faz ela trazer consigo uma grande taxa de transmissibilidade, porém, tem uma mortalidade muito inferior à variante P.1 (CHEN *et al.*, 2021).

Analisando todas essas questões que as variantes do Sars-CoV-2 trouxeram para o mundo, é possível concluir os malefícios e benefícios do lockdown em um âmbito socioeconômico e ambiental. Os malefícios são claramente muito maiores que os benefícios, essencialmente em países subdesenvolvidos. No setor econômico empresas lucraram mais nessa situação, que foram indústrias que geram produtos essenciais para a proteção da Covid-19, como produtos saneantes e EPIs em geral, outras empresas do ramo alimentício e supermercados também tiveram um lucro maior perante esse tempo. Por outro lado, houve queda no turismo, restaurantes e bares, que foram estrangidos diante a crise sanitária (LANCHIMBA *et al.*, 2020).

O novo surto do vírus SARS-CoV-2 trouxe muitos impactos ambientais benéficos e prejudiciais ao nosso planeta, com o manuseio inadequado de equipamentos de proteção individual e lixo doméstico resultando em maior acúmulo

de resíduos e menos resíduos gerados. Gases poluentes do ambiente Atmosfera (WEBER *et al*, 2021).

Com bloqueios forçados em todo o mundo, o número de carros particulares e transporte público nas ruas caiu, assim como a poluição do ar. Os dados do satélite Sentinel-5P processados pelos Laboratórios Descartes detectaram emissões de gases na atmosfera, mostrando uma queda na poluição nas principais áreas metropolitanas dos EUA, como Los Angeles, Nova York e Atlanta (ALBUQUERQUE *et al.*, 2020).

Concluindo todos os motivos pelo qual as variantes Gama, Delta e Ômicron tiveram seus grandes picos de infecção, mortalidade e suas consequências socioeconômicas e ambientais, é vista a necessidade de novos estudos buscando entender melhor como essas variantes influenciaram, influenciam e ainda vão influenciar na vida do homem na terra.

Referências

ABDELRAHMAN, Zeinab; LI, Mengyuan; WANG, Xiaosheng. **Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses.** *Frontiers in immunology*, p. 2309, 2020.

ALMEIDA, C., LÜCHMANN, L. & MARTELLI, C. **A pandemia e seus impactos no Brasil.** *Middle Atlantic Review of Latin American Studies*, Vol. 4, No. 1, p. 20-25, 2020.

BUTERA, Yvan et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Rwanda: Introductions and local transmission of the B. 1.617. 2 (Delta) variant of concern. **medRxiv**, 2022

CHEN, Jiahui; WANG, Rui; GILBY, Nancy Benovich; WEI, Guo-wei. **Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance.** National Library of Medicine (NIH). disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8647651/> acesso em: 02 nov. 2022

DA COSTA, Vivaldo Gomes; MORELI, Marcos Lázaro; SAIVISH, Marielena Vogel. **The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century.** *Archives of virology*, v. 165, n. 7, p. 1517-1526, 2020.

DE ALBUQUERQUE, Aline Costa; CAMPOS, Nadine Lessa Figueredo; SIMIONI, Fernanda Cavatti. **COVID-19: breve análise dos impactos ambientais causados pela pandemia.** *Revista Científica ANAP Brasil*, v. 13, n. 30, 2020.

DOS SANTOS, Cliomar Alves *et al.* **SARS-CoV-2 genomic surveillance in Northeast Brazil: timing of emergence of the Brazilian variant of concern P1.** *Journal of Travel Medicine*; v. 28, n. 7, 2021;

DUBEY, Aakriti et al. **Emerging SARS-CoV-2 variants: Genetic variability and clinical implications.** *Current Microbiology*, v. 79, n. 1, p. 1-18, 2022.

ESTOFOLETE, Cassia F. *et al.* **Case Study of Two Post Vaccination SARS-CoV-2 Infections with P1 Variants in CoronaVac Vaccinees in Brazil.** *Viruses*, São Paulo, v. 13, n. 7, p. 1237, 26 jun. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/7/1237/htm#B30-viruses-13-01237>. Acesso em: 07 jun. 2022.

EZHILAN, Madeshwari; SURESH, Indhu; NESAKUMAR, Noel. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: a diagnostic challenge. **Measurement**, v. 168, p. 108335, 2021.

FARIA, Nuno R. *et al.* **Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil.** *Science*, São Paulo, v. 372, n. 6544, p. 815-821, 21 maio 2021.

Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abh2644>. Acesso em: 07 jun. 2022.

GARCIA-BELTRAN, Wilfredo F. *et al.* **Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity.** *Cell*, Boston, v. 184, n. 9, p. 2372-2383, abr. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421002981>. Acesso em: 12 jun. 2022.

GIDARI, Anna *et al.* **Cross-neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected.** *Journal Of Infection*, Perugia, v. 83, n. 4, p. 467-472, out. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445321003625#ack0001>. Acesso em: 12 jun. 2022.

GÓMEZ, Carmen Elena; PERDIGUERO, Beatriz; ESTEBAN, Mariano. **Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19.** *Vaccines*, Madrid, v. 9, n. 3, p. 243, 11 mar. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/3/243/htm>. Acesso em: 07 jun. 2022.

HUANG, Xiaoyi *et al.* **Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19.** *Archives Of Iranian Medicine*, China, v. 23, n. 4, p. 268-271, 1 abr. 2020. Maad Rayan Publishing Company. Disponível em: <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-15538>. Acesso em: 02 nov. 2022.

JANIK, Edyta *et al.* **SARS-CoV-2: outline, prevention, and decontamination.** *Pathogens*, v. 10, n. 2, p. 114, 2021.

KIM, Jun-Sub *et al.* **Genome-wide identification and characterization of point mutations in the SARS-CoV-2 genome.** *Osong Public Health and Research Perspectives*, v. 11, n. 3, p. 101, 2020.

LANCHIMBA, Cintya; BONILLA-BOLAÑOS, Andrea; DÍAZ-SÁNCHEZ, Juan Pablo. **The COVID-19 pandemic: theoretical scenarios of its socioeconomic impacts in Latin America and the Caribbean.** *Brazilian Journal of Political Economy*, v. 40, p. 622-646, 2020.

LIPSITCH, Marc *et al.* **SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact.** *Nature Reviews Immunology*, Boston, v. 22, n. 1, p. 57-65, 7 dez. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00662-4#Abs1>. Acesso em: 02 nov. 2022.

MEO, Sa et al. **Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/27652> acesso em: 02 nov. 2022

RABAAN, Ali A. et al. **SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview.** Infez Med, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020.

RAMAN, Renuka; PATEL, Krishna J.; RANJAN, Kishu. **COVID-19: unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies.** Biomolecules, Nova Iorque, v. 11, n. 7, p. 993-1023, 6 jul. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/993/htm>. Acesso em: 12 jun. 2022.

REN, Shi-Yan et al. **Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance.** National Library of Medicine. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727245/> acesso em: 02 nov. 2022

SANTOS, Clíomar Alves et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Northeast Brazil: timing of emergence of the Brazilian variant of concern P1. **Journal of Travel Medicine**, v. 28, n. 7, p. taab066, 2021

SAYEED, Md Abu et al. **Transmission dynamics and genomic epidemiology of emerging variants of Sars-CoV-2 in Bangladesh.** National Library of Medicine. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9414541/> acesso em: 02 nov. 2022

SINGHAL, Tanu. **A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19).** The Indian journal of pediatrics, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

SIORDIA, Juan A. **Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature.** Journal Of Clinical Virology, Arizona, v. 127, n. 7, p. 104-357, jun. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220300998>. Acesso em: 02 nov. 2022.

STERN, Adi et al. The unique evolutionary dynamics of the SARS-CoV-2 Delta variant. **medRxiv**, 2021.

VARGAS, Karine Bueno; LAWALL, Sarah. **Reflexões Biogeográficas acerca da origem, hipóteses, dispersão e distribuição dos Sars-CoV-2 (Coronavírus).** Geografia Ensino & Pesquisa, v. 24, n. 0, p. 19, 2020.

WEBER, Natália Cerezer; CENCI, Daniel Rubens. **O acúmulo de lixo e os impactos ambientais decorrentes da pandemia do COVID-19: uma análise à luz dos ods.** In: Congresso Internacional em Saúde. 2021.

