

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MINAS
GERAIS – *CAMPUS* SÃO JOÃO EVANGELISTA
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Bruno Fernandes de Oliveira

**ESTUDO COMPARATIVO E CRONOLÓGICO DA EVOLUÇÃO,
GENÉTICA E ASPECTOS TERAPÊUTICOS DOS VÍRUS SARS-COV-1,
MERS-COV E SARS-COV-2**

São João Evangelista

2025

BRUNO FERNANDES DE OLIVEIRA

**ESTUDO COMPARATIVO E CRONOLÓGICO DA EVOLUÇÃO,
GENÉTICA E ASPECTOS TERAPÊUTICOS DOS VÍRUS SARS-COV-1,
MERS-COV E SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Minas Gerais *Campus* São João Evangelista para obtenção do grau de licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Patrícia Pereira Gomes.

Coorientadora: Dra. Elisangela Andrade Angelo.

São João Evangelista

2025

-
- O48e Oliveira, Bruno Fernandes de.
Estudo comparativo e cronológico da evolução, genética e aspectos terapêuticos dos vírus SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2/ Bruno Fernandes de Oliveira – 2025.
44f: il.
- Orientadora: Dra. Patrícia Pereira Gomes.
Coorientadora: Dra. Elisangela Andrade Angelo.
Trabalho de Conclusão de Curso (licenciatura em Ciências Biológicas) – Instituto Federal Minas Gerais. *Campus* São João Evangelista, 2025.
1. Coronavírus. 2. COVID-19. 3. Pandemia. 4. Surtos epidêmicos.
I. Oliveira, Bruno Fernandes de. II. Instituto Federal de Minas Gerais *Campus* SJE. III. Título.

CDD 579.2

Catálogo: Esther Soares Cunha - CRB-6/4333

Bruno Fernandes de Oliveira

**ESTUDO COMPARATIVO E CRONOLÓGICO DA EVOLUÇÃO,
GENÉTICA E ASPECTOS TERAPÊUTICOS DOS VÍRUS SARS-
COV-1, MERS-COV E SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Minas Gerais *Campus* São João Evangelista como requisito parcial para obtenção do grau de licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Patrícia Pereira Gomes.

Coorientadora: Dra. Elisângela Andrade Angelo.

Aprovado em: 03/02/2025 pela banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

PATRICIA PEREIRA GOMES

Data: 10/02/2025 14:23:07-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra. Patrícia Pereira Gomes (Orientador) – IFMG Campus São João Evangelista



Documento assinado digitalmente

LIVIA TAVARES COLOMBO

Data: 10/02/2025 16:05:57-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra. Lívia Tavares Colombo – IFMG Campus São João Evangelista



Documento assinado digitalmente

MARCELO AUGUSTO FILARDI

Data: 10/02/2025 19:39:34-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcelo Augusto Filardi – IFMG Campus São João Evangelista

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Gelza e José Maria, pelo amor, carinho, apoio, proteção, suporte e incontáveis orações ao longo da vida. Sem a presença de vocês nela nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, pela proteção e infinitas graças concedidas ao longo da minha vida. Sem a Sua bondade e misericórdia eu não seria capaz de colocar os meus pés no chão, a cada amanhecer, e ir em busca dos meus maiores sonhos.

Agradeço aos meus familiares por cada torcida, incentivo e por estarem sempre ao meu lado, ao longo da vida, chorando junto comigo, quando necessário, e vibrando nos meus momentos de vitória. O apoio de vocês me fortalece em cada decisão.

Em especial, agradeço à minha mãe Gelza e ao meu pai José Maria, pelo amor, afeto, cuidado e proteção ao longo da minha vida. E por sempre me incentivarem a seguir o caminho certo, sem medir esforços para que isso aconteça. Vocês são a minha base e o principal motivo para não desistir.

Agradeço aos meus amigos do Ensino Médio e Técnico pelos momentos incríveis de risadas ao longo daquela época. Gratidão por enxergar em mim o sonho de ser professor e por não medir esforços em me incentivar. Aos meus professores, também daquela época, gratidão por cada conhecimento e inspiração, contribuindo na minha decisão de ser professor.

Agradeço aos meus amigos de Intercâmbio em Portugal por tantos momentos incríveis vividos em Bragança: desde os nossos passeios onde me perguntavam “Que espécie é essa, biólogo?” até às nossas conversas profundas, de conforto e desabafos, à mesa de casa.

Agradeço aos meus amigos da graduação pelos momentos bons e engraçados que passamos juntos. Sem dúvidas, foram essenciais para superar os dias difíceis.

Agradeço aos meus professores do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas por tamanha contribuição na minha formação acadêmica. Me espelho em vocês para ser um professor humano, ético e profissional.

Agradeço, de maneira muito especial, à minha inspiradora orientadora, Dra. Patrícia Pereira Gomes, pela amizade, carinho, disponibilidade e paciência em me orientar. Serei eternamente grato pelos diversos incentivos dados a mim ao longo da minha graduação, por estender as mãos e pelas suas valiosas contribuições. Também, agradeço imensamente à minha coorientadora, Dra. Elisângela Andrade Angelo, pelo aceite em me coorientar e pelas valiosas contribuições ao longo da construção deste trabalho.

Por fim, agradeço ao IFMG – *Campus* São João Evangelista, por ter sido a minha segunda casa, desde 2017, quando eu tinha apenas 14 anos. E por ter me permitido errar, corrigir, aprender e evoluir enquanto ser humano e profissional ao longo dos anos. Serei eternamente grato por todas as oportunidades concedidas e pelas valiosas vivências.

“E assim viva como quem soube que vai morrer.
E morra como quem, um dia, soube viver.”

Rosa de Saron

RESUMO

As últimas duas décadas foram marcadas por surtos de doenças respiratórias causadas por coronavírus, como *SARS-CoV-1* em 2002, *MERS-CoV* em 2012 e *SARS-CoV-2* em 2019. Esses vírus causam graves problemas de saúde pública global, com diferentes taxas de letalidade e transmissibilidade. O *SARS-CoV-1* teve origem na China, foi disperso para mais de 30 países sendo contido com medidas rigorosas de quarentena. O *MERS-CoV* originou-se na Arábia Saudita, apresentando alta letalidade, mas com surtos mais localizados. Já o *SARS-CoV-2* levou à pandemia de COVID-19, destacando-se pela alta transmissibilidade e diversidade de manifestações clínicas. Esta pesquisa busca revisar aspectos evolutivos e genéticos dos três vírus, bem como traçar um panorama geral sobre a epidemiologia e aspectos imunológicos relacionados às doenças por eles causadas. Com isto, busca-se proporcionar uma compreensão aprofundada para enfrentar desafios futuros. O estudo foi desenvolvido com uma abordagem qualitativa de revisão bibliográfica, abrangendo pesquisas científicas publicadas entre 2000 e 2024, com levantamento em bases de dados como *PubMed*, *NCBI*, *Scielo* e *Scholar Google*. A partir da análise de 85 artigos foram constatados temas relacionados às vacinas, imunologia, evolução viral, epidemiologia e impacto clínico dos coronavírus. Destacaram-se estudos sobre vacinas de mRNA, variantes e evolução genômica. A pesquisa evidenciou colaborações internacionais e publicações em revistas de alto impacto, como a *Nature*. Além disso, os artigos analisaram a transmissibilidade global do *SARS-CoV-2* e a resposta imunológica às variantes emergentes. É necessária a realização de mais estudos sobre mutações específicas e transmissão zoonótica, enfatizando a necessidade de melhoria das estratégias de vacinação e monitoramento para o combate de futuras pandemias.

Palavras-chave: Coronavírus. COVID-19. Pandemia. Surtos Epidêmicos.

ABSTRACT

The last two decades have been marked by outbreaks of respiratory diseases caused by coronaviruses, such as SARS-CoV-1 in 2002, MERS-CoV in 2012, and SARS-CoV-2 in 2019. These viruses pose serious global public health challenges, with varying fatality and transmissibility rates. SARS-CoV-1 originated in China, spread to more than 30 countries, and was contained through strict quarantine measures. MERS-CoV emerged in Saudi Arabia, exhibiting high lethality but with more localized outbreaks. SARS-CoV-2, on the other hand, led to the COVID-19 pandemic, standing out for its high transmissibility and diverse clinical manifestations. This research aims to review the evolutionary and genetic aspects of these three viruses, as well as to provide an overview of the epidemiology and immunological aspects related to the diseases they cause. By doing so, it seeks to offer a deeper understanding to tackle future challenges. The study was conducted using a qualitative bibliographic review approach, covering scientific research published between 2000 and 2024, with data collection from databases such as PubMed, NCBI, Scielo, and Google Scholar. Through the analysis of 85 articles, topics related to vaccines, immunology, viral evolution, epidemiology, and the clinical impact of coronaviruses were identified. Studies on mRNA vaccines, viral variants, and genomic evolution stood out. The research highlighted international collaborations and publications in high-impact journals such as *Nature*. Additionally, the articles analyzed the global transmissibility of SARS-CoV-2 and the immune response to emerging variants. Further studies on specific mutations and zoonotic transmission are needed, emphasizing the importance of improving vaccination strategies and monitoring efforts to combat future pandemics.

Key-words: Coronavirus. COVID-19. Pandemic. Epidemic Outbreaks.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Aspectos epidemiológicos dos coronavírus e as variantes de SARS-CoV-2	13
2.2 Genética e estrutura do SARS-CoV-2.....	18
3 METODOLOGIA	24
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 Caracterização dos estudos sobre coronavírus	25
4.2 Terapêuticas e vacinas	27
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Orthocoronavirinae*. Esta subfamília é agrupada nos gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Todos os coronavírus que atualmente causam quadros respiratórios em seres humanos, como *SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave)* e *MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)* pertencem ao gênero *Betacoronavirus* (ABDOLMALEKI et al., 2022; HUSSEIN et al., 2024).

Os vírus dessa família possuem partículas virais envelopadas com RNA de fita simples e sentido positivo (ssRNA). Esses vírus possuem um genoma com tamanho entre 25 e 32 kb e um diâmetro que varia de 118 a 140 nm, sendo considerados alguns dos maiores vírus de RNA conhecidos até o momento. Ao contrário de outros vírus de RNA, os coronavírus possuem o maior genoma de RNA conhecido, que codifica proteínas estruturais e não estruturais. Estas últimas atuam auxiliando na replicação do genoma viral. Além disso, poliproteínas complexas resultam da construção de diversas sequências de RNA com atividades enzimáticas variadas (LAUXMANN et al., 2020; LU et al., 2020; OGANDO et al., 2020; QUEIROZ., 2022; SRINIVASAN et al., 2020).

Os coronavírus, como qualquer tipo de vírus, são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, pois precisam de uma célula hospedeira para replicar seu material genético. Isso acontece em função da ausência de uma maquinaria enzimática necessária para realizar suas funções isoladamente (PALÚ, 2021).

Outra característica interessante dos coronavírus é a ocorrência de mutações ao longo do tempo, evidenciando suas rápidas mudanças evolutivas. Para Queiroz (2022), entender o processo que existe por trás das mutações virais é importante para compreender e controlar a vacinação, patogênese, resistência a fármacos e o desenvolvimento de novas doenças. A adaptação desses vírus a diferentes ambientes os torna amplamente distribuídos na natureza devido à variabilidade genética gerada nas populações virais, em grande parte, devido às taxas elevadas de erros cometidos pela RNA polimerase dependente de RNA, uma enzima codificada pelo próprio vírus. Durante o processo de replicação, esses erros podem resultar em substituições, inserções ou exclusões de nucleotídeos (BENTLEY et al., 2018).

Segundo Holmes (2003), os vírus de RNA possuem genoma menor em relação aos vírus de DNA. Além disso, estudos sobre a evolução dos vírus de DNA indicam que a sua taxa de mutação evolutiva é muito menor quando comparada aos vírus de RNA (GEOGHEGAN e HOLMES, 2018). Esta relação inversa entre o tamanho do genoma e a taxa de mutação justifica

a ocorrência de mutações pela RNA polimerase dependente de RNA. Por outro lado, os vírus de DNA apresentam o genoma maior, devido à bioquímica do funcionamento de enzimas que atuam na replicação (BELSHAW et al., 2007; SANJUÁN et al., 2010). Portanto, esses vírus indicam, em tempo real, como o processo evolutivo ocorre durante os surtos de doenças, e como os seus efeitos fenotípicos são gerados a partir dessas mutações. Por isso são amplamente utilizados em análises experimentais, testes de teorias evolutivas e desenvolvimento de métodos de análise de bioinformática (GEOGHEGAN e HOLMES, 2018).

As últimas duas décadas foram repletas de acontecimentos marcantes que, de alguma forma, afetaram significativamente a vida de milhões de pessoas pelo mundo inteiro. Dentre esses eventos, a emergência de doenças respiratórias graves, causadas pelos coronavírus, foram e continuam sendo um dos principais desafios para a saúde pública global. Desde a origem do *SARS-CoV-1* em 2002, seguido pelo *MERS-CoV* em 2012 e pelo *SARS-CoV-2* em 2019, a humanidade tem enfrentado sucessivos desafios de saúde pública, devido à capacidade desses vírus de causar quadros respiratórias graves (LIU et al., 2020).

O *SARS-CoV-1* foi o primeiro coronavírus a causar um surto significativo no século XXI, originando-se em um mercado de animais vivos na província de Guangdong, China, e se espalhando por mais de 30 países em cerca de oito meses. Com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10%, o surto foi contido por meio de medidas de saúde pública rigorosas, incluindo quarentenas e medidas de isolamento.

Em seguida, o *MERS-CoV* gerou um surto epidemiológico na Arábia Saudita, em 2012, apresentando uma taxa de letalidade mais alta, cerca de 35%, mas com menor transmissibilidade, resultando em surtos mais localizados e frequentemente associados a ambientes hospitalares e contato com camelos (ABDELRAHMAN et al., 2020; LIU et al., 2020).

Em dezembro de 2019, um novo surto de coronavírus foi identificado em Wuhan, China, identificado como *SARS-CoV-2*, causando uma doença conhecida como Doença do Coronavírus 19 (COVID-19). Este vírus se mostrou altamente transmissível, levando a uma rápida disseminação global e a uma pandemia declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020. A COVID-19 revelou-se distinta, não apenas pela capacidade de transmissão do *SARS-CoV-2*, mas também pela diversidade de manifestações clínicas, variando de casos assintomáticos a doenças graves e fatais. A resposta global incluiu medidas de distanciamento social, uso de máscaras, bloqueios (como o fechamento de fronteiras, escolas, estabelecimentos comerciais e restrições à circulação de pessoas), além de esforços acelerados para o desenvolvimento de vacinas eficazes (ABDELRAHMAN et al., 2020; LIU et al., 2020).

Após o surto do *SARS-CoV-2*, em 2019, novas variantes de preocupação foram identificadas, evidenciando a evolução do vírus. Para Manirambona et al. (2024), as variantes de preocupação são aquelas que evidenciam o aumento da transmissibilidade, severidade da doença ou diminuição significativa na neutralização por anticorpos formados por infecção ou vacinação. São exemplos desses tipos as variantes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529).

Esses eventos marcaram a importância de estudos epidemiológicos detalhados para compreender a transmissão, a virulência e os mecanismos de controle dessas doenças, pois estes vírus são capazes de causar doenças respiratórias graves, provocando surtos com características epidemiológicas, patológicas e de resposta clínica distintas (LIU et al., 2020; ZHU et al., 2020).

A transmissão dos coronavírus ocorre principalmente pelo contato direto entre pessoas, mesmo assintomáticas, por exemplo, por meio de espirros, tosse e gotículas de saliva. Além disso, a infecção também pode se espalhar por meio de objetos contaminados com fluidos corporais. O *SARS-CoV-2* apresenta uma taxa de transmissão mais alta em comparação ao *SARS-CoV-1*, devido a uma recombinação genética na proteína *Spike* (S). Embora a taxa de mortalidade do *SARS-CoV-2*, cerca de 3,6%, seja menor do que a do *SARS-CoV-1* e do *MERS-CoV*, que são aproximadamente 10% e 34%, respectivamente, ele demonstra uma infectividade maior em relação a esses outros coronavírus, que também causam quadros graves de infecções respiratórias (SOUZA et al., 2021).

Os esforços para compreender a epidemiologia das doenças causadas pelos coronavírus são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de controle e prevenção. Estudos comparativos fornecem informações detalhadas sobre os padrões de transmissão, hospedeiros intermediários, taxas de reprodução e a eficácia das intervenções de saúde pública. Esses conhecimentos são essenciais, não apenas para a gestão das crises atuais, mas também para a preparação frente a futuras emergências de saúde pública causadas por patógenos nocivos (LIU et al. 2020).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos evolutivos e genéticos dos vírus *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2*, de maneira cronológica. A análise dessas características é crucial para entender a evolução e os desafios impostos por esses vírus, bem como para desenvolver estratégias de prevenção e controle de prováveis futuras pandemias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos epidemiológicos dos coronavírus e as variantes de SARS-CoV-2

Os impactos epidemiológicos gerados pela *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2* tiveram diferenças marcantes associadas à transmissibilidade e à letalidade. O *SARS-CoV-1* causou uma epidemia em 2003 que foi contida de maneira relativamente rápida comparada aos demais surtos. Contudo, esse vírus apresentou um índice de letalidade de 9,6%, principalmente, entre idosos. Em relação ao *MERS-CoV*, embora a transmissibilidade tenha ocorrido em um local específico, este apresentou uma letalidade superior ao *SARS-CoV-1*, em torno de 34,3%. Ainda, mesmo em casos muito esporádicos, *MERS-CoV* continua sendo uma ameaça na Península Arábica (RABAAN et al, 2021; ZHU et al., 2020). Já o *SARS-CoV-2* apresenta taxa de letalidade próxima de 4,4%. Embora apresente uma letalidade menor, quando comparada aos outros coronavírus, o *SARS-CoV-2* tem um impacto maior na saúde humana devido à sua capacidade de transmissibilidade e ausência, até então, de uma resposta imune pré existente na população humana, o que levou à ocorrência da primeira pandemia global de um coronavírus (ZHU et al, 2020).

O *SARS-CoV-1* foi identificado pela primeira vez em novembro de 2002 na província de Guangdong, na China. Ele causou uma epidemia de 8.096 casos confirmados e 774 mortes até serem contidas em julho de 2003. Esse vírus foi relacionado principalmente ao comércio de animais silvestres nos mercados chineses, com estudos apontando que os morcegos eram os hospedeiros naturais do vírus, e as civetas agiam como hospedeiros intermediários, permitindo a transmissão para humanos (ZHU et al., 2020).

O percurso evolutivo do *SARS-CoV-1* envolveu um conjunto de adaptações genéticas que permitiram ao vírus atravessar a barreira interespecies, primeiro dos morcegos para as civetas, e depois destas para os humanos. A principal mudança evolutiva que permitiu a infecção humana foi a alteração na área RBD da proteína *Spike*, o que possibilitou a interação com o receptor humano ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), facilitando a entrada do vírus nas células humana (ZHU et al., 2020).

Em 2012, na Arábia Saudita, foi identificado o *MERS-CoV* que, desde então, tem sido responsável por surtos esporádicos, especialmente no Oriente Médio. Assim como o *SARS-CoV-1*, o *MERS-CoV* tem origem zoonótica, sendo os morcegos os principais reservatórios naturais do vírus. Todavia, diferentemente do *SARS-CoV-1*, os camelos são os hospedeiros intermediários que transmitem o vírus *MERS-CoV* para os humanos (BLEIBTREU et al., 2020).

Com uma taxa de letalidade de aproximadamente 36%, o *MERS-CoV* possui uma taxa de transmissão consideravelmente menor que o *SARS-CoV-1*, o que limita sua capacidade de causar grandes epidemias. No entanto, esse vírus permanece uma preocupação por causa da sua persistência nas populações de camelos e pelo risco de novas transferências para humanos (BLEIBTREU et al., 2020).

Além disso, ambos os vírus passaram por processos evolutivos que lhes permitiram infectar os seres humanos. O mecanismo de adaptação envolve, principalmente, mutações no gene que codifica a proteína *Spike*, que desempenha a função de permitir que o vírus entre nas células hospedeiras. No caso do *SARS-CoV-1*, a interação com o receptor ACE2 foi o fator chave para sua capacidade de infectar humanos, enquanto o *MERS-CoV* utiliza o receptor DPP4 (Dipeptidil Peptidase-4) para a entrada nas células (BLEIBTREU et al., 2020).

Desde a descoberta do *SARS-CoV-2* e a decretação da pandemia pela OMS, sistemas de saúde de vários países começaram a monitorar as variáveis desse vírus. Em 14 de dezembro de 2020, a OMS foi informada pelo Conselho de Estado do Reino Unido sobre a identificação de uma nova variante do *SARS-CoV-2*, denominada *SARS-CoV-2* VOC 202012/01 ou B.1.1.7, que recebeu o nome de Variante Alpha. Essa descoberta foi possível graças a um sistema de monitoramento da COVID-19 implementado no Reino Unido desde setembro de 2020. Por meio desse sistema, foram analisados dados genômicos de 255 casos registrados em Kent, um condado localizado no Sudeste da Inglaterra. A análise revelou um agrupamento filogenético significativo de 117 casos com alta semelhança genômica, encontrados entre 10 e 18 de novembro, apresentando diferenças em relação aos demais dados do Reino Unido. No conjunto de genomas disponíveis de 915 casos desenvolvidos em 8 de dezembro de 2020, reforça-se um aumento nos registros do agrupamento específico de Kent: 828 casos (90,5%) em novembro, 79 casos (8,6%) em outubro e 4 casos (0,4%) em setembro. As duas primeiras amostras foram coletadas em 20 de setembro em Kent e em 21 de setembro em Londres, com a detecção de novos casos continuando até o início de dezembro de 2020 (CHAND et al., 2020; KIM et al., 2020; OPAS/OMS, 2021; QUEIROZ, 2022; RAMBAUT et al., 2021).

A variante Alpha (B.1.1.7) possui alterações específicas no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *Spike*, o que pode aumentar a afinidade da proteína *Spike* pelo receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2), facilitando a entrada viral nas células hospedeiras. A ACE2 é uma metaloprotease presente em células dos pulmões, intestino, fígado, coração, endotélio vascular, testículos e rins (ALBINI et al., 2020; BOURGONJE et al., 2020; HOFFMAN et al., 2020; KIM et al., 2020; LAUXMANN et al., 2020; NIW et al., 2020; YANG et al., 2021).

Essa variante apresentou uma taxa de transmissão significativamente maior em comparação com outras variantes do *SARS-CoV-2*, inicialmente no Reino Unido, espalhando-se rapidamente para outros países e resultando em um aumento substancial no número de infecções. Essa transmissão acelerada levou muitos governos a adotar medidas rigorosas, como restrições severas a viagens e bloqueios de estradas nacionais. Após sua identificação no Reino Unido, a variante alcançou uma prevalência de 20% nas sequências enviadas ao GISAID em 47 dias, enquanto na Oceania, Europa (excluindo o Reino Unido) e América do Norte, esse mesmo marco foi atingido em 59, 83 e 89 dias, respectivamente. No Reino Unido, a variante atingiu 50% das sequências mais rapidamente, seguida pela Europa, América do Norte e Oceania, em tempos que variaram de 84 a 125 dias. Globalmente, a média de tempo para atingir 50% foi de 178 dias. Já na Ásia, o crescimento da variante Alpha foi mais lento, levando 140 dias para atingir 20% e não alcançando 50% até dezembro de 2021 (CHAND et al., 2020; KIM et al., 2020; RAMBAUT et al., 2021; STARR et al., 2020).

De acordo com Freitas et al. (2021), um aspecto preocupante dessa linhagem foi o aumento da proporção de casos entre crianças e jovens. Entre março e maio de 2020, 20 crianças e jovens com COVID-19 foram admitidos no King's College Hospital, enquanto entre novembro de 2020 e janeiro de 2021, esse número subiu para 60. Não houve diferenças significativas nos grupos quanto à idade, comorbidades ou características demográficas. A necessidade de ventilação foi rara em ambas as ondas, e a taxa de hospitalização foi inferior na segunda onda. Embora os relatos iniciais não tenham identificado maior gravidade, uma atualização de janeiro de 2021 indicou um risco relativo de morte 1,65 vezes maior para a variante B.1.1.7. (BROOKMAN et al., 2021; FREITAS et al., 2021; HORBY et al., 2021; RAMBAUT et al., 2021).

A variante Beta (B.1.351) foi identificada na África do Sul em dezembro de 2020, levando ao fechamento das fronteiras terrestres em janeiro de 2021, para conter a alta nos casos (OPAS/OMS, 2021). Esse aumento foi associado ao retorno ao trabalho após as festividades de fim de ano e à movimentação intensa nas fronteiras do país, expondo muitas pessoas ao vírus. As restrições afetaram particularmente Lesoto, que depende de países da África do Sul, colocando mais de 580 mil pessoas em situação de insegurança alimentar (PEARSON et al., 2021; TEGALLY et al., 2021).

Na África do Sul, a COVID-19 levou à morte de mais de 104.000 pessoas, sendo que este país teve mais de 4 milhões de casos confirmados até dezembro de 2023. Além disso, mais de 660 mil pessoas foram hospitalizadas devido à doença. Em novembro de 2020, os médicos alertaram os cientistas sul-africanos sobre um aumento rápido no número de casos de

COVID-19 na região da Baía de Nelson Mandela, na província do Cabo Oriental, o que levou à identificação de uma nova variante do *SARS-CoV-2*. Desde então, até dezembro de 2023, a África do Sul registrou mais de 2 milhões de novas infecções por *SARS-CoV-2* (O'TOOLE et al., 2021).

Uma das hipóteses para a origem dessa variante na África do Sul sugere que ela pode ter evoluído dentro de um único hospedeiro, resultado de uma infecção prolongada em um indivíduo imunocomprometido. Contudo, esse processo não é o único mecanismo responsável, já que diversas outras mutações foram identificadas, apontando para possíveis contribuições de diferentes linhagens virais do vírus que também podem sofrer mutações secundárias, surgindo como compensações para minimizar perdas causadas pelas mudanças na proteína S (K417N, E484K, N501Y) (CHOI et al., 2020; TANG et al., 2020). Além disso, a variante Beta é caracterizada por três alterações críticas na proteína *Spike*, que aumentam a transmissibilidade e a propagação rápida do vírus (NELSON et al., 2021; TANG et al., 2021).

No final de 2020, a variante Gamma (P.1) foi identificada no Brasil. Inicialmente ela foi isolada no Japão em quatro viajantes que retornaram do estado do Amazonas em 2 de janeiro de 2021, causando infecções extensas na cidade. A variante, até então desconhecida, também foi detectada nos Estados Unidos e identificada, posteriormente, como Gamma (BURKI, 2020; FARIA et al., 2021).

Logo após a identificação da nova variante, autoridades de saúde pública emitiram alertas sobre o risco potencial de maior disseminação da COVID-19 ou agravamento dos quadros clínicos. Em Manaus, capital do estado do Amazonas, na região Norte do Brasil, a presença da variante P.1 nas amostras de pacientes com COVID-19 aumentou de 52,2% em dezembro de 2020 para 85,4% em janeiro de 2021. Esse cenário coincidiu com um aumento abrupto no número de internações, resultando no colapso do sistema de saúde local. Estudos iniciais sugerem que a variante P.1 pode ser entre 1,4 e 2,2 vezes mais transmissível em comparação às linhagens anteriores, o que contribuiu para a rápida piora da situação epidemiológica na região (FREITAS, 2021). Além disso, a variante Gamma possui mutações na proteína *Spike* que influenciam a transmissibilidade e a resistência a anticorpos, sendo relacionada à existência de dez mutações (BURKI, 2020; QUEIROZ, 2022).

A variante Delta (B.1.617.2) foi identificada pela primeira vez na Índia em dezembro de 2020 e logo foi destacada como uma das mais preocupantes devido à sua alta capacidade de transmissão e maior agressividade clínica. De forma semelhante à variante Gamma, a variante Delta apresenta várias alterações na proteína *Spike*, que afetam a camada superficial com ACE2 e a resposta imunológica (FRATEV, 2021).

Durante o auge da segunda onda no país, no início de maio, os registros diários ultrapassaram 400 mil casos, mas posteriormente houve uma redução significativa, com os números de novas infecções caindo para menos de 100 mil por dia. A Índia reportou 67.208 novos casos em um único dia, totalizando 29,7 milhões de casos confirmados e 381.903 mortes acumuladas. A capital, Nova Délhi, foi severamente impactada entre abril e maio, enfrentando uma grave crise com falta de oxigênio, medicamentos essenciais e vagas hospitalares. Conforme a situação foi controlada, a cidade começou a flexibilizar gradualmente as restrições, permitindo a reabertura de mercados, shoppings e o funcionamento de restaurantes e metrô com capacidade limitada a 50% (SHARMA e KIRAN, 2021).

A variante Delta foi predominante no Brasil, representando 90% das amostras sequenciadas. No entanto, no Brasil, a variante Delta não teve o impacto esperado. Isso pode ser atribuído a duas hipóteses: (1) a vacinação com a Coronavac e (2) a variante Gamma (P.1, Amazônia) pode ter contribuído para suavizar o impacto da variante Delta, pois infectou muitas pessoas anteriormente, resultando em dezenas de mortes e possivelmente gerando imunidade contra a variante Delta (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

A variante Delta foi identificada em 84 países, sendo relatada, nas Américas, nos EUA (52 estados), Canadá, México, Brasil, Argentina, Peru e Chile. Segundo dados do GISAID, até 4 de julho de 2021, mais de 111 mil amostras dessa variante foram sequenciadas globalmente. Inicialmente identificada na Índia em dezembro de 2020, a variante Delta se espalhou para vários países em todos os seis continentes. Foram identificadas várias mutações na proteína *Spike* da variante Delta (L452R, T478K, D614G, T19R, Δ 157-158, P681R e D950N). As evidências disponíveis indicam que esta variante foi 40-60% mais transmissível do que a variante Alfa (B.1.1.7) e esteve associada a um maior risco de hospitalização (HENDAUS e JOMHA, 2021; MORA et al., 2021).

A variante Ômicron (B.1.1.529) foi identificada pela primeira vez em Gauteng, na África do Sul, em 25 de novembro de 2021, cerca de 23 meses após o primeiro caso de COVID-19 ter sido registrado. Naquele momento, estimava-se a existência de 260 milhões de casos e 5,2 milhões de mortes em escala global. Em 15 de dezembro de 2021, a Ômicron já havia se espalhado para aproximadamente 77 países, com os maiores números de casos no Reino Unido, África do Sul e Estados Unidos, além de também serem identificados casos positivos na Índia. O Reino Unido registrou a primeira morte relacionada à nova variante em 13 de dezembro de 2021 (KARIM e KARIM, 2021; THAKUR e RATHO, 2021).

O primeiro caso sequenciado da Ômicron foi relatado em Botswana em 11 de novembro de 2021, e outro caso sequenciado foi detectado em Hong Kong em um viajante

vindo da África do Sul, poucos dias depois. A Ômicron apresenta a exclusão 69-70del, também encontrada na variante Alfa, o que leva à falha na detecção do gene S em testes de PCR específicos. O primeiro caso conhecido na África do Sul foi divulgado em 9 de novembro de 2021, embora seja possível que casos anteriores, não identificados, tenham ocorrido em outros países. Na África do Sul, os casos de COVID-19 subiram em média de 280 por dia para 800 na semana seguinte à identificação da Ômicron, em parte devido ao aumento da vigilância. Em Gauteng, os casos de COVID-19 cresceram rapidamente, com o tempo de duplicação da quarta onda sendo mais longo em comparação com as três ondas anteriores (KANDEEL et al., 2021; KARIM e KARIM, 2021; VOLZ et al., 2021).

Desde sua descoberta, os cientistas buscaram entender a origem da Ômicron e seu impacto na pandemia. Com base na análise das sequências genômicas da Ômicron e de outras variantes do *SARS-CoV-2*, especula-se que essa variante pode ter evoluído de forma paralela, divergindo de outras cepas ainda em meados de 2020. Análises do RBD indicam que existem duas sub-ramificações da Ômicron. Pacientes com COVID-19 em infecções crônicas podem ter contribuído para a adaptação do vírus, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, como pessoas infectadas pelo HIV, ou que estão associadas a muitas lesões por Ômicron. A alta prevalência de HIV na África do Sul (19%) pode ter influenciado a evolução dessa variante (MSOMI et al., 2021; THAKUR e RATHO, 2021; WANG e CHENG, 2021).

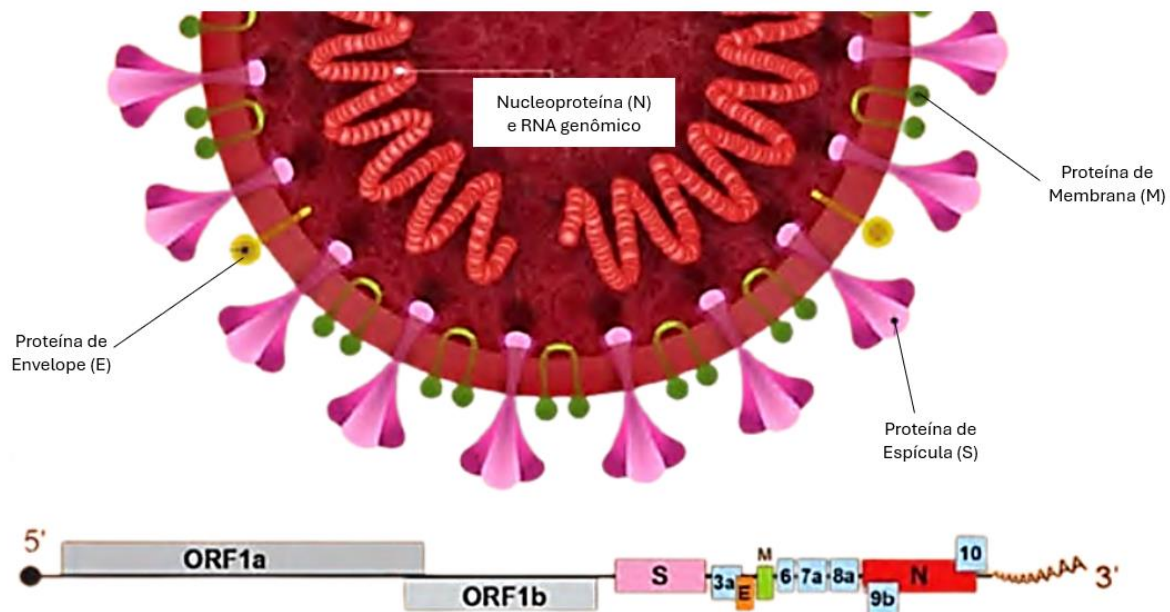
Outras teorias apontam para a evolução em espécies não humanas ou em populações humanas isoladas sob forte pressão evolutiva. A baixa cobertura vacinal ou a distribuição desigual de vacinas em diferentes países podem ter facilitado o ambiente para a ocorrência de mutações (THAKUR e RATHO, 2021). Por fim, a variante Ômicron possui cerca de 50 mutações, sendo 30 na proteína *Spike* e 15 no RBD, o que aumenta a capacidade de propagação viral (HARVEY et al., 2021; KARIM e KARIM, 2021; THAKUR e RATHO, 2021; WANG e CHENG, 2021).

2.2 Genética e estrutura do SARS-CoV-2

Ao explorar um pouco mais a genética do *SARS-CoV-2*, nota-se que o seu genoma codifica quatro proteínas estruturais essenciais, sendo uma delas, a glicoproteína *Spike* (S) (Figura 1), que se divide em duas subunidades (S1 e S2). A subunidade S1 contém o domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês, *receptor-binding domain*), crucial para a ligação do vírus aos receptores nas células hospedeiras, determinando o tropismo celular e a transmissibilidade do vírus. Por outro lado, a subunidade S2 possui um peptídeo de fusão que

facilita a fusão do vírus com a membrana celular. A proteína do envelope (E) é a menor das proteínas estruturais e está presente em menor quantidade no vírion, apesar de ser expressa em grande quantidade durante a replicação, sendo essencial para a montagem e brotamento das partículas virais. A proteína da membrana (M) é a mais abundante no envelope e desempenha um papel crucial na montagem das partículas virais e na determinação do local de brotamento do vírus, além de estabilizar o nucleocapsídeo ao interagir com a proteína nucleocapsídica (N). Já a glicoproteína *Spike* forma homotrímeros que se projetam da superfície viral, mediando a entrada do genoma viral nas células hospedeiras, sendo o principal alvo dos anticorpos neutralizantes e foco de diversos projetos de vacinas (LAUXMANN et al., 2020; LU et al., 2020; OGANDO et al., 2020; QUEIROZ, 2022; SRINIVASAN et al., 2020).

Figura 1 – Genoma do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de BORGES (2020, p. 9).

O vírus possui o RBD na proteína *Spike* que se conecta com alta afinidade ao ACE2 de humanos e de outras espécies com receptores similares. Durante esse processo, seis aminoácidos específicos no RBD da proteína *Spike* são fundamentais para a ligação aos receptores ACE2 do hospedeiro (ALBINI et al., 2020; BOURGONJE et al., 2020; LAUXMANN et al., 2020; NI et al., 2020).

O genoma do *SARS-CoV-2* funciona como um mRNA, sendo que as regiões ORF1a e ORF1b (Quadros de Leitura Aberta) são diretamente traduzidas pelos ribossomos, gerando as poliproteínas pp1a e pp1b. Essas poliproteínas são fragmentadas por proteases virais, que são sintetizadas nas fases iniciais após a entrada do vírus na célula hospedeira, formando 16

proteínas não estruturais, porém essenciais para os processos de replicação e transcrição viral. Essas proteínas se organizam em estruturas conhecidas como vesículas de membrana dupla, onde ocorre a síntese de RNA genômico e subgenômico. O RNA é sintetizado de duas maneiras: na replicação do genoma completo e na transcrição do RNA subgenômico. RNA de fita negativa, que serve de base para a produção de novas fitas positivas. No caso do RNA subgenômico, a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) pode tanto continuar a síntese quanto interrompê-la, resultando em moldes de RNA negativo que então são convertidos em RNA positivo. Essa polimerase viral é produzida a partir do próprio genoma do coronavírus, uma vez que a RNA-polimerase do hospedeiro não é capaz de replicar o RNA viral. Os RNAs produzidos são traduzidos em proteínas virais estruturais e não estruturais, e novos vírions são montados em vesículas. Estas, ao se fundirem com a membrana plasmática, liberam os vírus formados para o meio extracelular (ALEXANDERSEN et al., 2020; BARBOSA, 2015; BERGMANN et al., 2006; PALÚ, 2021; UZUNIAN, 2020). De acordo com Bergmann et al., (2006), a replicação dos coronavírus acontece quase inteiramente no citoplasma da célula infectada.

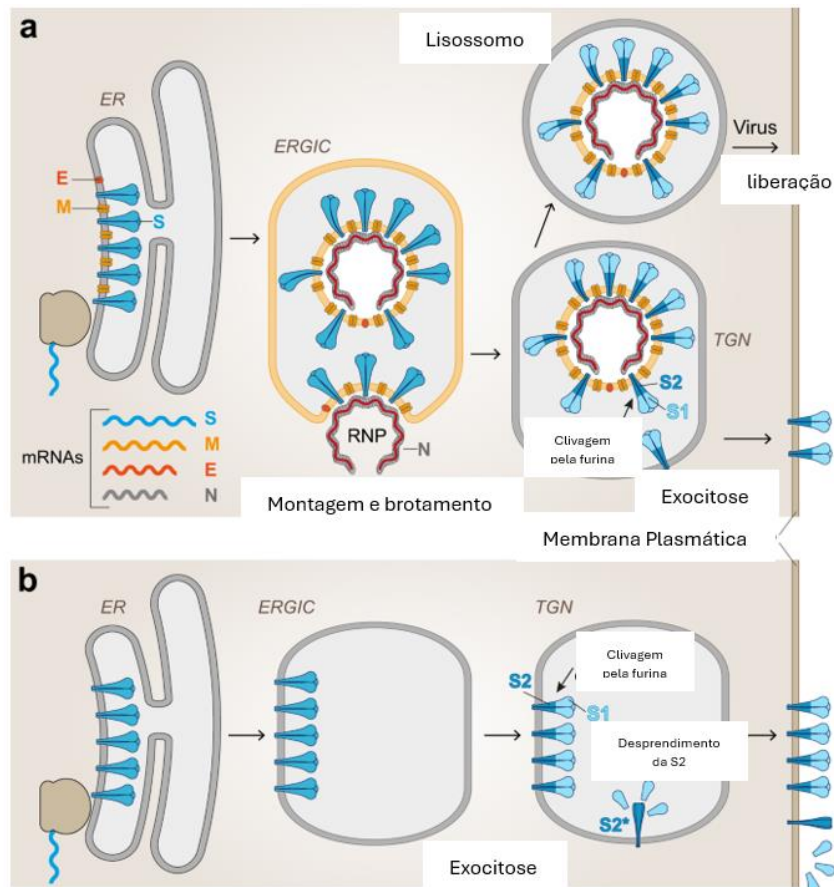
O vírus possui uma molécula de RNA de grande tamanho, caracterizada por um capeamento na extremidade 5' e uma cauda poliadenilada na extremidade 3'. Seu genoma inclui genes que codificam proteínas como a do envelope (E), o complexo replicase/ transcriptase, *Spike* (S), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). As proteínas estruturais (E, S e M) são encontradas no envelope viral, com exceção da proteína N, que é a única localizada no nucleocapsídeo helicoidal do vírus. O capeamento e a poliadenilação do RNA garantem que ele esteja pronto para a tradução imediata após sua entrada no citoplasma da célula hospedeira. Além disso, dependendo da espécie de coronavírus, podem ser identificados diversos ORFs menores, que codificam genes acessórios localizados entre os genes das proteínas estruturais. Além disso, aproximadamente dois terços do genoma são traduzidos em poliproteínas que são precursoras de 16 proteínas não estruturais, desempenhando papéis essenciais na transcrição e replicação viral. A parte restante do genoma é responsável pela especificação das proteínas estruturais S, E, M e N, além de pelo menos seis proteínas acessórias, cujas funções ainda não são conhecidas (BORGES, 2020; CHAN et al., 2020; HELMY et al., 2020; MORGELLO, 2020).

Em relação ao formato, sabe-se que as partículas virais são aproximadamente esféricas e são recobertas pela glicoproteína *Spike* (S) (QUEIROZ, 2022). Para Heinz e Stiasny (2021) a proteína *Spike* (S) é um componente essencial dos vírus da família *Coronaviridae*. Entender a biossíntese e as propriedades estruturais dessa proteína é, portanto, fundamental para

o desenvolvimento de vacinas eficazes (Figura 2). A biossíntese da proteína *Spike* (S) ocorre durante a infecção celular, pelo vírus, a partir de um dos subgenomas virais de mRNA. Após esse evento, ela é co-traduzida e transportada para o lúmen do Retículo Endoplasmático (RE) por meio de uma sequência sinal presente na extremidade N-terminal. Esta sequência sinal é clivada pela peptidase sinal, gerando a extremidade N-terminal final da proteína *Spike* (ZHAO et al., 2020).

Após a tradução, a proteína S fica ancorada na membrana do RE com auxílio de uma âncora de membrana C-terminal. Em seguida, a proteína trimeriza e se move para o compartimento intermediário RE-Golgi (ERGIC), onde a montagem do vírus ocorre por brotamento no lúmen do ERGIC, compartimento que medeia o transporte entre o Retículo Endoplasmático e o Complexo de Golgi (DUAN et al., 2020). Segundo Coutard et al. (2020), durante o processo de exocitose (liberação de moléculas e partículas para o meio extracelular), as partículas virais encontram protease furina na rede trans-Golgi (TGN), que cliva a proteína S em suas subunidades S1 e S2. Quando a proteína S é sintetizada como uma proteína isolada, processo que ocorre em vacinas de mRNA e vetores adenovirais, a via de síntese acontece de maneira semelhante.

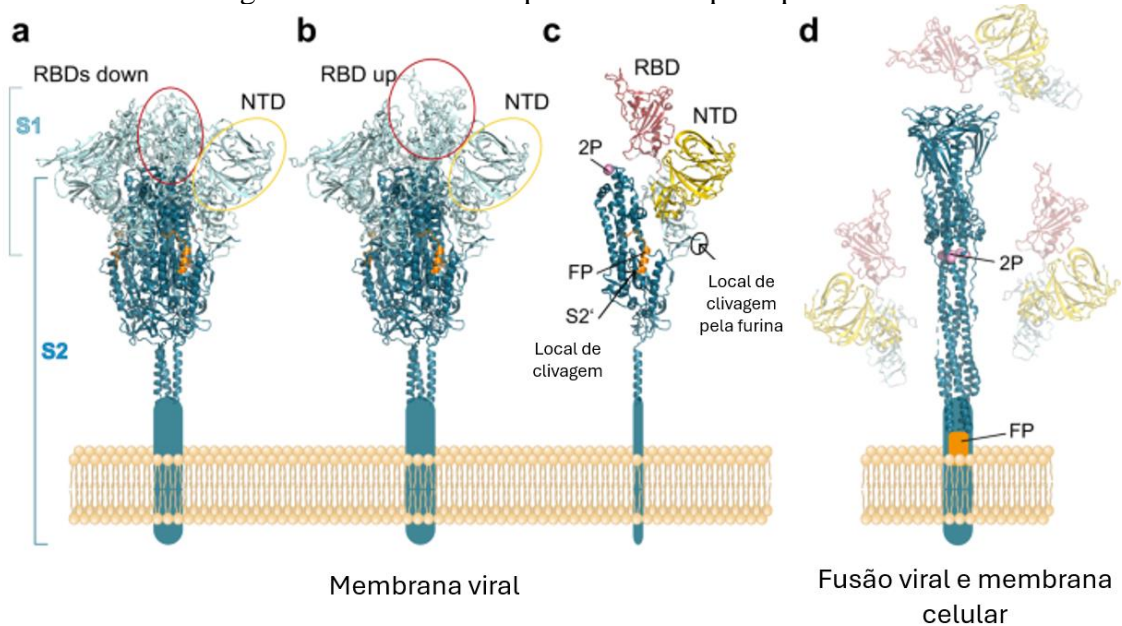
Figura 2 - Biossíntese e transporte intracelular de S



Fonte: Adaptado de HEINZ e STIASNY (2021, p. 5).

Cada monômero da proteína S é composto por vários elementos estruturais, incluindo o domínio N-terminal (NTD) e o domínio de ligação ao receptor (RBD) na subunidade S1, que ocultam a subunidade S2 na conformação nativa do trímero da proteína S (Figura 3). O RBD oscila entre as posições "para cima" e "para baixo", sendo que a interação com o receptor celular ACE2 é possível apenas quando o RBD está na posição "para cima" (WALLS et al., 2020; WRAPP et al., 2020).

Figura 3 - Estruturas da proteína S em pré e pós fusão



Fonte: Adaptado de HEINZ e STIASNY (2021, p. 5).

Além disso, a proteína S madura é metaestável e está pronta para sofrer mudanças conformacionais que permitem à subunidade S2 dirigir a fusão das membranas viral e celular durante a entrada do vírus. A ligação do RBD ao ACE2 e uma clivagem adicional por proteases celulares no sítio S2' são os gatilhos para estas mudanças conformacionais. Como consequência dessas alterações, as subunidades S1 se dissociam do trîmero, liberando a subunidade S2 para converter-se irreversivelmente em uma estrutura de pós-fusão alongada (CAI et al., 2020; FAN et al., 2020; REY, 2021; TANG et al., 2020; XU et al., 2021).

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica. De acordo com Galvão et al. (2019), uma revisão bibliográfica é um tipo de estudo que busca reunir, analisar e sintetizar conhecimentos já produzidos sobre um determinado tema, com o objetivo de compreender seu estado da arte.

Com o objetivo de buscar e construir fundamentos teóricos sólidos associados ao *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2*, foram realizados levantamentos bibliográficos de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados entre 2000 e 2024. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: PubMed, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e *Scholar Google*.

Com o objetivo de potencializar a sensibilidade da busca e favorecer a obtenção mais criteriosa e específica dos documentos elegíveis à revisão, foram utilizadas os seguintes descritores em língua inglesa: *Coronavirus*; *SARS-CoV*; *SARS-CoV-1*; *MERS-CoV*; *SARS-CoV-2*; *Evolution of SARS-CoV*; *Evolution of SARS-CoV-1*; *Evolution of MERS-CoV* e *Evolution of SARS-CoV-2*. Além disso, para orientar a busca, foram utilizados os operadores booleanos “AND” (e), e “OR” (ou) para localizar estudos sobre mais de um tema e artigos que abordam um ou outro tema.

Para a seleção dos trabalhos foram considerados apenas os artigos que apresentavam relação direta com os objetivos da pesquisa. O processo de seleção dos trabalhos contou com a leitura do título, leitura do resumo e dos tópicos presentes ao longo do artigo. Os critérios de inclusão englobam estudos que abordavam os aspectos epidemiológicos, evolutivos, genéticos e imunológicos dos vírus em questão ou dos quadros e doenças a eles relacionados, publicados em revistas científicas reconhecidas, com acesso completo ao texto. Artigos que não atendiam a esses critérios foram desconsiderados e excluídos da análise.

Os dados de interesse foram extraídos dos artigos selecionados para análise. Esses dados incluíram informações sobre a transmissão, virulência, evolução genética, resposta imunológica e intervenções de saúde pública relacionadas aos vírus *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2*. As informações foram organizadas de forma cronológica para facilitar a compreensão da evolução e dos desafios impostos por esses vírus ao longo do tempo.

Os dados coletados foram sintetizados para identificar padrões e discrepâncias nas informações relacionadas aos três vírus. A síntese foi realizada de maneira a destacar as semelhanças e diferenças nos aspectos epidemiológicos, evolutivos, genéticos e imunológicos dos vírus *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2* e dos quadros de saúde relacionados. Essa

análise comparativa permitiu uma compreensão mais ampla dos desafios e das estratégias de prevenção e controle de futuras pandemias.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos estudos sobre coronavírus

Foram identificados e analisados 85 artigos sobre *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e *SARS-CoV-2*, abordando aspectos ligados às vacinas e imunologia, genômica e evolução viral, epidemiologia e dinâmica molecular, impacto clínico, terapias e saúde pública.

Os artigos selecionados abrangem uma ampla variedade de temas e destaques significativos para a compreensão dos aspectos fundamentais desses patógenos. Entre os principais temas envolvidos, destacam-se a eficácia, segurança e desenvolvimento de vacinas, com ênfase nas tecnologias de mRNA, como as vacinas BNT162b. Zhao et al. (2020) discutem modificações no mRNA e sistemas de entrega, abordando também a interação das vacinas com variantes emergentes, como as alterações E484K e N501Y, que afetam a imunogenicidade. Além disso, a evolução genômica e as mutações significativas dos coronavírus são temas recorrentes.

Por outro lado, Abdelrahman e Wang (2020) realizam uma revisão abrangente comparando *SARS-CoV-2*, *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* e o Influenza A, evidenciando semelhanças e distinções fundamentais em termos de patogenicidade e resposta imune.

Em relação à evolução, artigos como o de Belshaw et al. (2007) discutem a atualização do genoma e a inovação genética em vírus de RNA, enquanto Geoghegan e Holmes (2018) exploram a virologia evolutiva, consolidando a compreensão dos padrões filogenéticos que definem esses patógenos.

Na área de epidemiologia, destacam-se análises sobre a diversidade geográfica e a transmissibilidade de novas linhagens em regiões como Manaus (SABINO et al., 2021), Reino Unido (RAMBAUT et al., 2021) e África do Sul (TEGALLY et al., 2021). Esses estudos fornecem informações sobre a morfogênese, estrutura e transmissão do *SARS-CoV-2*, contribuindo para uma melhor compreensão da propagação global do vírus.

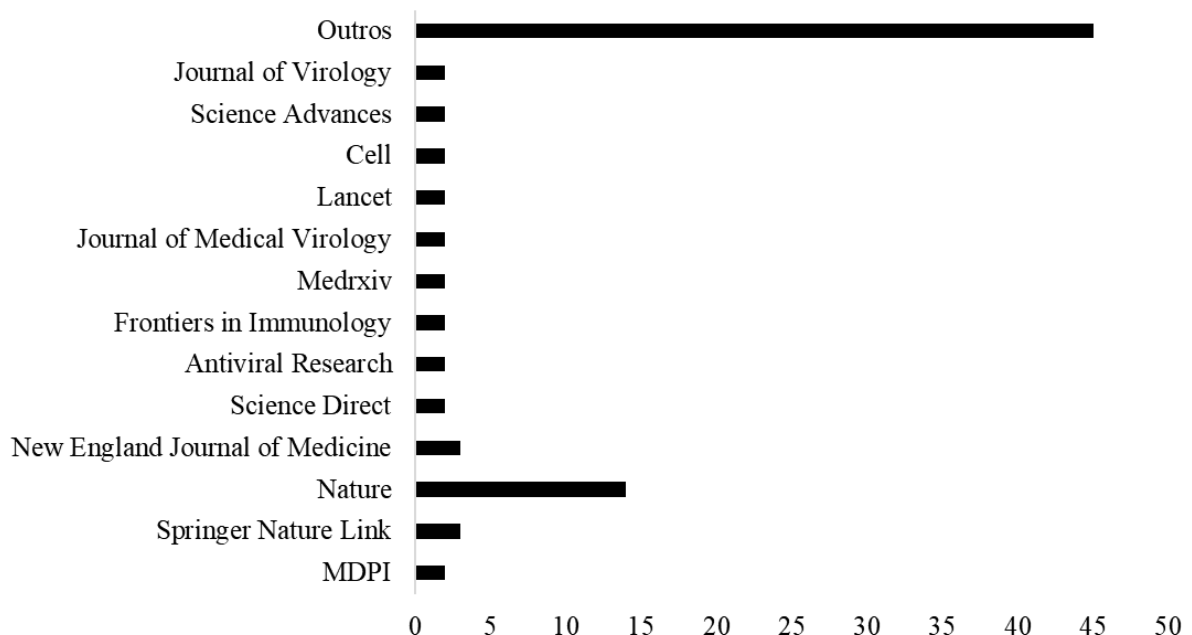
Além disso, temas relacionados à diversidade genômica e variantes emergentes são investigados em profundidade, como nos trabalhos de Fratev (2021) e Fujino et al. (2021). Esses estudos enfatizam a relevância das alterações na proteína *Spike* para a transmissibilidade e o escape imunológico.

Dentre os países responsáveis pelas publicações destacam-se Estados Unidos, China, Brasil, Reino Unido, Irã, Alemanha, França, Itália, Qatar e África do Sul. É possível perceber uma colaboração global na pesquisa dos artigos, com grande distribuição de publicações ao longo deles. Entre os grandes atores da pesquisa identificados nos artigos, destacam-se universidades renomadas, como Harvard e Oxford, bem como instituições brasileiras, como a USP (Universidade de São Paulo) e a Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz).

Em relação à distribuição dos principais periódicos nos quais os artigos selecionados foram publicados, nota-se que a revista *Nature* se destaca expressivamente, com 14 artigos, evidenciando seu papel central na divulgação de pesquisas relacionadas ao tema estudado (Figura 4). Isso pode ser atribuído à ampla abrangência e ao alto fator de impacto desta revista, que atrai publicações de relevância global e colaborações internacionais de destaque. Outras revistas, como o *New England Journal of Medicine*, aparecem com menor frequência, mas ainda representam fontes relevantes para a literatura revisada, dado seu foco em pesquisas médicas de alta qualidade. Além disso, revistas como *Lancet*, *Springer Nature* e *MDPI* mostram a diversidade de fontes que trazem para a democratização do conhecimento, reforçando o caráter interdisciplinar e global do tema pesquisado.

Além disso, organizações como o CDC, a OMS e colaborações globais, como o *Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)*, desempenham papéis cruciais, especialmente no rastreamento genômico e no estudo de variantes emergentes. Na Figura 4, os trabalhos publicados por essas organizações se encontram em “Outros”.

Figura 4 – Relação de artigos publicados por revista



Fonte: elaborada pelo autor, 2025.

As tendências temáticas nos artigos apontam para uma ênfase significativa no desenvolvimento de vacinas e no estudo de variantes, com foco na resposta imunológica. No contexto das vacinas, o artigo de Baden et al. (2021) avalia a eficácia e a segurança da vacina mRNA-1273 (Moderna), enquanto o de Abdolmaleki et al. (2022) revisa as vacinas contra a COVID-19, destacando os avanços tecnológicos e os desafios encontrados. A comparação entre plataformas de vacinas, incluindo mRNA, vetor viral e inativadas, é amplamente discutida, com análises complementares em fontes como Heinz e Stiasny (2021).

Estudos como Albini et al. (2020), Cai et al. (2020) e Harvey et al. (2021) analisaram as alterações na proteína *Spike* e suas implicações na interação vírus-hospedeiro e na imunogenicidade, reforçando a importância da genômica integrada à pesquisa imunológica.

A abordagem geográfica também merece destaque. Artigos como o de Burki (2020) avaliam o impacto da pandemia na América Latina, enquanto outros exploram aspectos regionais, como o impacto das vacinas no Brasil planejado pelo Instituto Butantan (2021).

Apesar do progresso, algumas lacunas ainda são evidentes. As comparações entre *SARS-CoV-1* e *MERS-CoV* são menos desenvolvidas em certos aspectos, como mutações genéticas específicas. Estudos sobre as consequências a longo prazo das infecções por coronavírus e a transmissão zoonótica também carecem de maior exploração. Essas áreas representam oportunidades para investigações futuras, que podem ampliar ainda mais o entendimento sobre esses vírus altamente patogênicos.

4.2 Terapêuticas e vacinas

Para Rabaan et al. (2021), um dos principais desafios associados aos três coronavírus é a ausência de tratamentos específicos no momento do surgimento das epidemias ou pandemias. Em 2003, quando houve o surto de *SARS-CoV-1*, os estudos para o desenvolvimento de produtos terapêuticos ainda estavam em andamento. Portanto, não haviam tratamentos específicos que fossem comprovados eficazes contra a doença. Embora a epidemia de *SARS-CoV-1* tenha sido contida sem a necessidade de vacinas, e houvesse ausência de imunizantes, a população e a comunidade científica sabiam que o desenvolvimento de medidas protetivas, como vacinas e tratamentos antivirais, eram essenciais para auxiliar no controle de futuras pandemias (STADLER et al., 2003).

A terapia para conter o *SARS-CoV-1* e *MERS-CoV* foi baseada, principalmente, em

medidas de tratamento e suporte sintomático de controle das infecções, como isolamento e quarentena. Em relação à *MERS-CoV*, estudos com medicamentos antivirais, como o Remdesivir e Lopinavir/Ritonavir, demonstraram ineficácia contra a doença. Contudo, a pesquisa sobre *MERS-CoV* recebeu forte avanço, tendo vacinas testadas em camelos para diminuir a transmissão zoonótica. Apesar desse avanço, ainda há desafios para garantir a eficácia adequada aos humanos. Um possível obstáculo são as evidências existentes que comprovam que o *MERS-CoV* continua sofrendo recombinações genéticas, o que para o desenvolvimento de uma vacina eficaz a longo prazo é problemático (BLEIBTREU et al., 2020; RABAAN et al., 2021).

Por outro lado, ao se disseminar rapidamente, o *SARS-CoV-2* impulsionou o desenvolvimento de várias vacinas (RABAAN et al., 2021). Esse desenvolvimento ocorreu de maneira rápida e segura, após a identificação do *SARS-CoV-2*, sendo utilizadas no mundo todo em programas de vacinação em massa (HEINZ e STIASNY, 2021).

As vacinas contra o *SARS-CoV-2*, para evitar a COVID-19, são classificadas em duas categorias. A primeira compreende vacinas que não apresentam proteínas *Spike*, porém induzem o corpo a produzir tais proteínas. A segunda compreende vacinas que já apresentam as proteínas *Spike* em sua formulação. No primeiro grupo estão as vacinas de RNAm e as que utilizam vetores de adenovírus, nestas vacinas. No segundo grupo estão as vacinas com vírus atenuados ou com subunidades dos vírus (HEINZ e STIASNY, 2021).

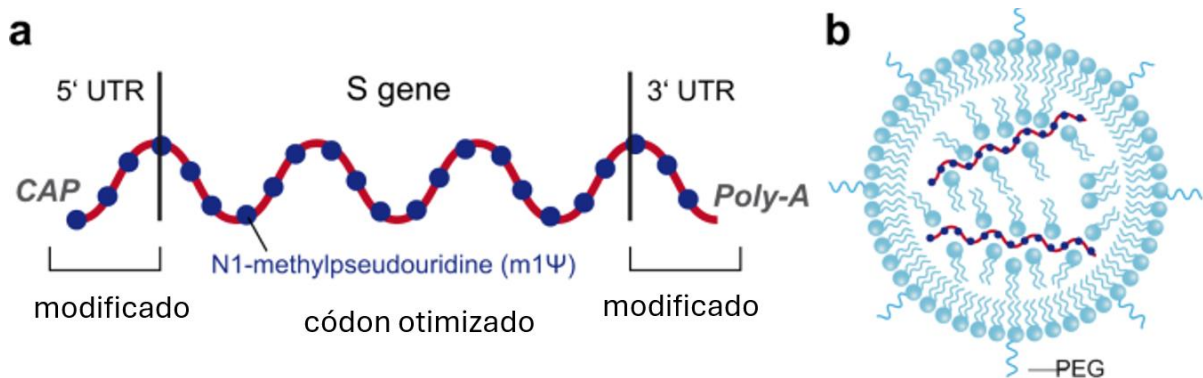
As vacinas de mRNA em aplicação (BioNTech-Pfizer e Moderna) contém sequências para expressão e biossíntese da proteína *Spike* (Figura 5). A produção de mRNAs envolve várias etapas para assegurar a segurança das vacinas. Em laboratório é feita a clonagem de uma sequência correspondente em um DNA plasmidial contendo um promotor de RNA polimerase dependente de DNA. Após a amplificação em células bacterianas o DNA plasmidial é linearizado e as impurezas são removidas antes do processo de transcrição *in vitro* para RNA. A transcrição *in vitro* acontece por várias etapas de purificação de mRNA, incluindo a remoção de dsRNA, o que pode levar a uma resposta imune inata excessiva e reatogenicidade concomitante. Segundo Vogel et al. (2021) e Corbett et al. (2020), ambas as vacinas possuem sequências que são traduzidas para auxiliar na otimização e estabilização do mRNA e na tradução da sequência. E todas as uridinas¹ são substituídas por N1-metilpseudouridina (m1Ψ)² para aumentar ainda mais a estabilidade do RNA e reduzir as respostas imunes inatas (NANCE,

¹ Nucleosídeo composto pela ligação da base nitrogenada uracila à pentose ribose (ALBERTS et al., 2017).

² Nucleosídeo modificado onde um grupo metil é adicionado à posição N1 da pseudouridina (ANDRIES et al., 2015).

2021; NELSON, et al., 2020). Além disso, as vacinas de mRNA são formuladas com lipídeos na forma de nanopartículas lipídicas (LNP) para garantir proteção contra a degradação do RNA nos tecidos e também facilitar a absorção celular e a liberação no citoplasma para a tradução do RNA. Dentre os componentes utilizados para essa formulação destacam-se fosfolipídeos, colesterol, lipídios catiônicos especiais (ionizáveis) e lipídios de polietilenoglicol (PEGilados) (BUSCHMANN et al., 2021; VERBEKE et al., 2021).

Figura 5 - Configuração de vacinas de mRNA



Fonte: Adaptado de HEINZ e STIASNY (2021, p. 5).

Além das vacinas de mRNA da BioNTech-Pfizer e da Moderna, existe outra, fabricada pela empresa CureVac (nome atual CVnCoV). Ela também possui modificações para estimular o seu desempenho, mas não contém as modificações do nucleosídeo m1Ψ. Segundo os dados de um ensaio clínico, ela mostrou uma eficácia de 47% na prevenção de doenças, estando abaixo do requisito de pelo menos 50% de eficácia exigida pela OMS (BADEN et al., 2021; KREMSNER et al., 2020; LUTZ et al., 2017; POLACK et al., 2020; THESS et al., 2015). Para Dolgin (2021), esse baixo rendimento pode estar ligado às variantes que causam infecções na população do estudo. No entanto, há questionamentos sobre a dose baixa de 12 μg de RNA que teve que ser escolhida para evitar reações colaterais intoleravelmente fortes na ausência de modificações de RNA, como as modificações de nucleosídeo m1Ψ usadas nas duas vacinas de mRNA autorizadas.

Outro exemplo de vacinas que não apresentam proteína *Spike* em sua composição são as vacinas de adenovírus-vetor. Elas são produzidas em células de mamíferos e suas variações incluem o tipo de adenovírus usado como vetor, modificações genéticas do vetor, linhagens celulares usadas para produção de vacina, procedimentos para purificação e o *design* específico do gene para expressar a proteína *Spike* (HEINZ e STIASNY, 2021).

As vacinas de adenovírus-vetor utilizadas de maneira generalizada são: CanSino

Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim, Janssen-Johnson & Johnson, Oxford-AstraZeneca e The Gamaleya Institute Moscow. Elas utilizam diferentes adenovírus como vetores. Especificamente, a CanSino utiliza adenovírus humano 5, a Janssen-Johnson & Johnson utiliza adenovírus humano 26, a Oxford-AstraZeneca usa adenovírus de chimpanzé, e o Instituto Gamaleya aplica adenovírus humano 26 na primeira vacinação e adenovírus humano 5 na segunda (HEINZ e STIASNY, 2021; THIBAUT et al, 2022).

Uma característica comum a todos os vetores de adenovírus é a substituição do gene E1 por um gene completo da proteína *Spike* (S) do *SARS-CoV-2* no DNA do adenovírus, além da exclusão do gene E3. Essa remoção do gene E1 impede a replicação do vetor. Por outro lado, para produzir as partículas que funcionam como vacina, são incorporadas linhagens celulares imortalizadas que contém o gene E1 em seu DNA. Essa incorporação irá permitir a biossíntese de proteínas estruturais, a replicação do DNA genômico modificado e a montagem de partículas virais que não podem se replicar nas células. Enquanto as linhagens celulares utilizadas para as vacinas Oxford-AstraZeneca, Gamaleya e CanSino derivam de células renais embrionárias humanas primárias (HEK293), a vacina da Janssen utiliza células retinianas embrionárias humanas (PER.C6). Além disso, o processo de recuperação das partículas do vetor adenoviral envolve a lise celular utilizando detergentes e outras etapas para remover componentes celulares e DNA viral livre (Figura 6) (HEINZ e STIASNY, 2021; THIBAUT et al, 2022).

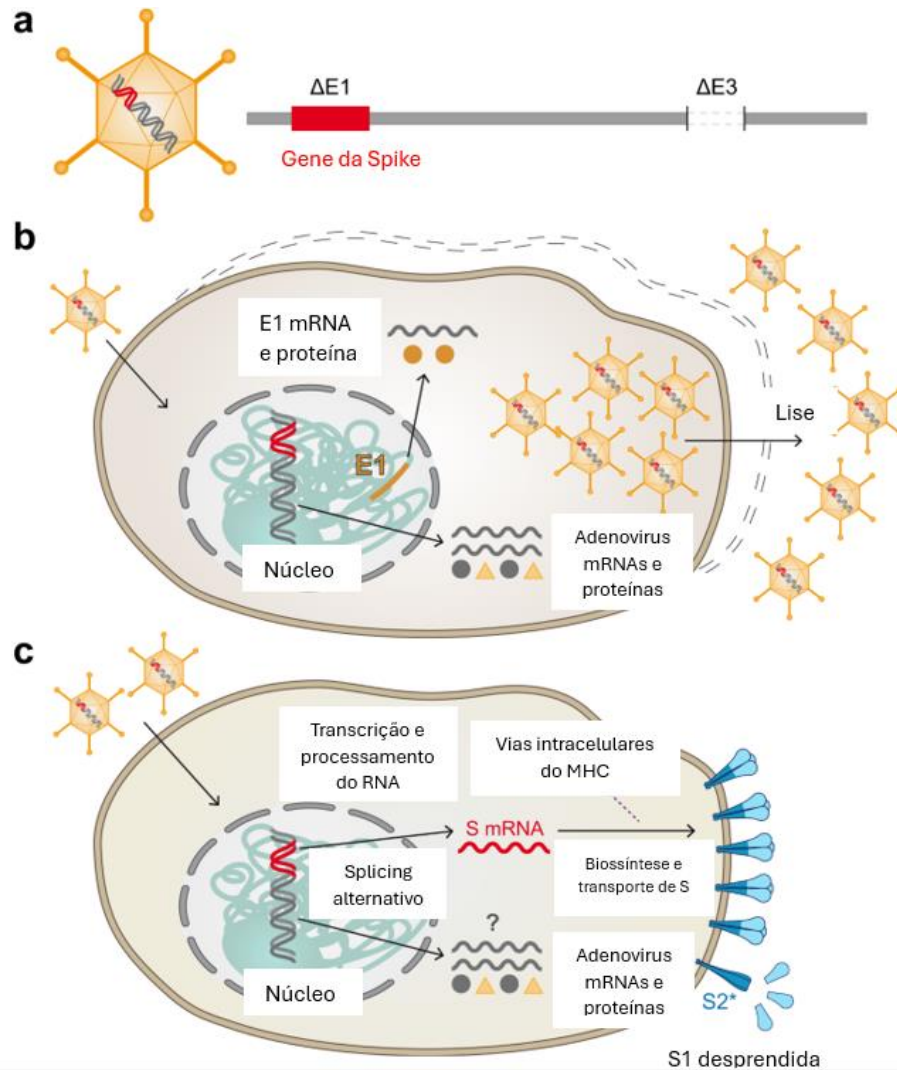
Assim como as vacinas de mRNA, as vacinas de vetor de adenovírus estimulam a produção de proteínas *Spike* nativas a partir de um mRNA específico nas células da pessoa vacinada. Porém, neste último caso, o processo envolve a transcrição e o processamento do RNA após a entrada do DNA do adenovírus no núcleo. Apesar de haver a proteína *Spike* completa em todas as vacinas, elas são projetadas de maneira diferente, especialmente em mutações que estabilizam a proteína. No caso da vacina Janssen, ela inclui mutações estabilizadoras que evitam a conversão da proteína *Spike* na forma pós-fusão (HEINZ e STIASNY, 2021; ABDEL-QADER et al., 2023).

Por outro lado, as vacinas inativadas (Sinopharm e Sinovac) são produzidas a partir do cultivo de vírus em Células Vero³, no qual o coronavírus é inativado por um composto orgânico denominado beta-propiolactona (BPL), o mesmo composto utilizado na inativação de vacinas contra a raiva. A vacina Sinovac, por exemplo, inclui etapas de purificação do vírus no qual forma um produto com proteínas e partículas virais puras. Não há muitas informações sobre as etapas específicas de purificação após a inativação e remoção de resíduos celulares,

³ Linhagem de célula isolada do macaco *Cercopithecus aethiops* utilizada em pesquisas científicas e testes de vacinas (ALBERTS et al., 2017)

mas há sugestões de uma etapa de cromatografia e uso de hidróxido de alumínio como adjuvante (HEINZ e STIASNY, 2021; THIBAUT et al., 2022).

Figura 6 - Funcionamento das vacinas de vetores de adenovírus



Fonte: Adaptado de: HEINZ e STIASNY (2021, p. 6).

Outro exemplo são as vacinas de subunidade. Até o momento foi relatada uma vacina única de subunidade, fabricada pela Novavax (NVX-CoV2373). Ela é feita a partir da proteína *Spike* trimérica, que é produzida como uma proteína recombinante em células de inseto (Sf9, da espécie *Spodoptera frugiperda*), utilizando um sistema de expressão de baculovírus. A proteína contém mutações que auxiliam na estabilização da parte S2 e elimina o local de clivagem da furina, tornando-a mais eficaz (ABDEL-QADER et al., 2023; HEINZ e STIASNY, 2021).

A Novavax fórmula o trímico da *Spike* em forma de nanopartícula com o uso do

sulfactante e emulsificante polissorbato 80 (PS80) e adiciona um adjuvante patenteado chamado Matrix-M™, que é feito de partículas de saponinas, colesterol e fosfolípidios. Análises estruturais detalhadas mostraram que a proteína purificada está na conformação de pré-fusão, o que é importante para a sua eficácia. Assim, a vacina apresenta a proteína corretamente dobrada e em uma forma quase pura, junto com um potente adjuvante (HEINZ e STIASNY, 2021).

O controle da *SARS-CoV-1* foi extremamente desafiador ao levar em consideração a falta de informações adequadas nas primeiras semanas da epidemia. A falta de comunicação, acrescida da ausência de ações rápidas das autoridades de saúde, dificultou o controle do vírus em seu estágio inicial, uma vez que a resposta precoce é fundamental para minimizar os efeitos de surtos emergentes. Os impactos gerados a partir do seu surgimento foi significativo pela mortalidade e consequências econômicas, ocorridos em decorrência das restrições sociais (quarentena, restrições de viagens e interrupções comerciais) (CYRANOSKI, 2003).

As vacinas, portanto, aliadas às medidas como a quarentena, foram essenciais para o controle da pandemia causada pelo *SARS-CoV-2*. Devido a altas taxas de transmissibilidade, o controle desta pandemia dificilmente seria feito como do surto de *SARS-CoV-1*.

Após esforços globais e alertas da OMS, o surto de *SARS-CoV-1*, em 2003, foi controlado através de medidas agressivas de quarentena e isolamento social dos pacientes infectados. Essas medidas, combinadas com a elevação das temperaturas durante o verão, contribuíram para o controle da epidemia. Embora esse surto tenha sido controlado, ainda naquela época, cientistas alertavam para um possível retorno do vírus em situações futuras. Principalmente, se ele ainda residisse em reservatórios animais. Além disso, fatores como a alta taxa de mutação, devido à falta de mecanismos de correção durante a replicação viral, permitiria uma evolução alta do vírus, resultando em novas variantes que pudessem escapar da resposta imunológica (STADLER et al., 2003).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo comparativo revela a complexidade dos processos evolutivos que caracterizam os coronavírus como altamente preocupantes em termos epidemiológicos. Cada um desses vírus mostra um caminho evolutivo específico que permitiu infectar humanos, com diferenças importantes em transmissibilidade e letalidade. O *SARS-CoV-1*, com sua taxa de letalidade elevada, teve uma transmissão mais contida, enquanto o *MERS-CoV*, também com alta taxa de letalidade, manteve-se limitado ao Oriente Médio devido à sua baixa transmissibilidade. Já o *SARS-CoV-2*, com uma taxa de letalidade mais baixa, destacou-se pela sua alta capacidade de transmissão, resultando na primeira pandemia global de um coronavírus e impondo desafios para a saúde pública mundial. As múltiplas variantes do *SARS-CoV-2*, por exemplo, ligadas à capacidade de adaptação do vírus, evidenciam a necessidade de melhorias constantes em relação às estratégias de vacinação, especialmente no desenvolvimento de imunizantes capazes de oferecer proteção contra elas. Além disso, é necessário o desenvolvimento de antivirais mais específicos que atuam em alvos conservados do vírus, de forma rápida, conforme as chances de escape por mutação. O rápido desenvolvimento de vacinas, especialmente de mRNA e adenovírus-vetor, representou um avanço notável, embora ainda existam desafios, como o surgimento de novas variantes.

Além disso, este estudo reforça a importância da vigilância genômica contínua. A compreensão dos processos evolutivos e a aplicação de tecnologias avançadas podem fortalecer a resposta a futuros surtos e contribuir para um controle mais eficaz de doenças infecciosas no cenário global. Além disso, é preciso desenvolver mais estudos sobre as comparações entre *SARS-CoV-1* e *MERS-CoV*, além da aplicação de políticas públicas ligadas à biossegurança, em mercados de animais vivos e criações intensivas, para evitar consequências a longo prazo em relação às infecções por coronavírus e transmissão zoonótica.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-QADER, D. H. *et al.* Eficácia no mundo real de quatro tipos de vacinas COVID-19. **Vacinas**, v. 11, n. 5, pág. 985, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines11050985>. Acesso em: 11 dez. 2024.
- ABDELRAHMAN, Z. *et al.* Revisão comparativa dos vírus respiratórios SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV e Influenza A. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 552909, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909>. Acesso em: 2 out. 2024
- ABDOLMALEKI, G. *et al.* Uma comparação entre SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2: uma atualização sobre as vacinas COVID-19 atuais. **Daru: Jornal da Faculdade de Farmácia, Universidade de Ciências Médicas de Teerã**, v. 2, pág. 379–406, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00446-8>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. xxxvi, 1427 p. ISBN 9788582714225.
- ALBINI, A. *et al.* The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. **Internal and Emergency Medicine**, v. 15, p. 759–766, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02364-6>. Acesso em: 07 nov. 2024.
- ALEXANDERSEN, S. *et al.* SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. **Nature Communications**, v. 11, p. 6059, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19883-7>. Acesso em: 07 nov. 2024
- ANDRIES, O. *et al.* N(1)-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. **Journal of Controlled Release**, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.051>. Acesso em 20 dez. 2024.
- BADEN, L. R. *et al.* Eficácia e segurança da vacina mRNA-1273 SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 403–416, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>. Acesso em 07 nov. 2024.
- BARBOSA, C. M. **Coronavírus em aves silvestres e domésticas provenientes de diferentes regiões do Brasil**. 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Microbiologia, Área de concentração: Microbiologia. Linha de pesquisa: Vírus emergentes em animais silvestres. São Paulo, 63 p. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002747132>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- BELSHAW, R. *et al.* A evolução da compressão do genoma e novidade genômica em vírus de RNA. **Genome Research**, v. 17, n. 10, p. 1496-1504, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.6305707>. Acesso em: 08 nov. 2024.
- BENTLEY, K. *et al.* Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. **Revista de Virologia Geral**, v. 99, p. 1345–1356, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001142>. Acesso em: 25 out. 2024.

BERGMANN, C. C. *et al.* Infecção por coronavírus do sistema nervoso central: impasse entre hospedeiro e vírus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 2, p. 121-132, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1343>. Acesso em: 02 nov. 2024.

BLEIBTREU, A. *et al.* Foco no coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). **Medicina e Doenças Infecciosas**, v. 50, n. 3, pág. 243–251, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.10.004>. Acesso em: 08 nov. 2024.

BORGES, A. A. *et al.* Sars-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M.L.; PINTO JÚNIOR, EP; ARAGÃO, E. (organizador). **Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.002>. Acesso em: 20 dez. 2024.

BOURGONJE, A. R. *et al.* Enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), SARS-CoV-2 e a fisiopatologia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19). **Revista de Patologia**, v. 251, n. 3, pág. 228-248, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/caminho.5471>. Acesso em: 07. nov. 2024.

BROOKMAN, S. *et al.* Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on children and young people. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 4, p. e9-e10, abr. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00030-4). Acesso em: 20 nov. 2024.

BURKI, T. Covid-19 in América Latina. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 547-548, 1 maio 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30303-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30303-0). Acesso em 08 nov. 2024.

BUSCHMANN, M. D. *et al.* Sistemas de entrega de nanomateriais para vacinas de mRNA. **Vaccines (Basel)**, v. 9, p. 65, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines9010065>. Acesso em: 10 dez. 2024.

CAI, Y. *et al.* Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. **Science**, v. 369, p. 1586, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>. Acesso em: 07 nov. 2024.

CHAN, JF-W. *et al.* Diagnóstico molecular aprimorado da COVID-19 pelo novo, altamente sensível e específico ensaio de transcrição reversa-PCR em tempo real COVID-19-RdRp/Hel validado in vitro e com espécimes clínicos. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, p. e00310-20, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>. Acesso em: 10 dez. 2024.

CHAND, M. *et al.* Investigação da nova variante do SARS-CoV-2 Variante de preocupação 202012/01. **Public Health England**, 2020. Disponível: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 07 dez. 2024.

CHOI, B. *et al.* Persistência e evolução do SARS-CoV-2 em um hospedeiro imunocomprometido. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2291-2293, 3 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>. Acesso em: 10 dez. 2024.

- CORBETT, K. S. *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. **Nature**, v. 586, p. 567–571, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>. Acesso em: 07 dez. 2024.
- COUTARD, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Research**, v. 176, p. 104742, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>. Acesso em: 10 dez. 2024.
- CYRANOSKI, D. Como e quem a SARS mata? **Nature**, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature.2003.2>. Acesso em: 07 dez. 2024.
- DOLGIN, E. CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. **Nature**, v. 594, p. 483, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01661-0>. Acesso em: 10 dez. 2024.
- DUAN, L. *et al.* The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: implications for the design of spike-based vaccine immunogens. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 576622, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576622>. Acesso em: 20 out. 2024.
- FAN, X. *et al.* Cryo-EM analysis of the post-fusion structure of the SARS-CoV spike glycoprotein. **Nature Communications**, v. 11, p. 3618, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17371-6>. Acesso em: 10 dez. 2024.
- FARIA, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **medRxiv**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>. Acesso em: 20 out. 2024.
- FRATEV F. N501Y and K417N Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Alter the Interactions with Both hACE2 and Human-Derived Antibody: A Free Energy of Perturbation Retrospective Study. **Journal of chemical information and modeling**, v. 61, n.12, 6079–6084, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01242>. Acesso em: 20 out. 2024.
- FREITAS, A. R. R. *et al.* Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, 4. (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.181>. Acesso em: 02 out. 2024.
- FUJINO, T. *et al.* Novel SARS-CoV-2 variant identified in travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2704.210138>. Acesso em: 29 out. 2024.
- GALVÃO, M. B. *et al.* Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion: Filosofia da informação**, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019. Disponível em: <https://revista.ibict.br/fiinf/article/view/4835>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- GEOGHEGAN, J. L. *et al.* Evolutionary virology at 40. **Genetics**, v. 210, n. 4, p. 1151-1162, dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1534/genetics.118.301556>. Acesso em: 20 nov.

2024.

HAN, G. Z. *et al.* Homologous recombination in negative sense RNA viruses. **Viruses**, v. 3, n. 8, p. 1358-1373, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v3081358>. Acesso em: 20 dez. 2024.

HARVEY, W. T. *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, p. 409–424, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>. Acesso em: 02 out. 2024.

HEINZ, F. X. *et al.* Características distintivas das vacinas atuais contra a COVID-19: dados conhecidos e desconhecidos sobre a apresentação do antígeno e modos de ação. **npj Vaccines**, v. 6, n. 104, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>. Acesso em: 15 out. 2024.

HELMY, Y. A. *et al.* A pandemia da COVID-19: uma revisão abrangente de taxonomia, genética, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e controle. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>. Acesso em: 20 dez. 2024.

HENDAUS, M. A. Variante FA Delta do COVID-19: uma explicação simples. **Qatar Medical Journal**, v. 49, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5339/qmj.2021.49>. Acesso em: 17 out. 2024.

HOLMES, E. C. Limiares de erro e as restrições à evolução do vírus RNA. **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 543-546, dez. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2003.10.006>. Acesso em: 20 nov. 2024.

HORBY, P. *et al.* Artigo da NERVTAG sobre a variante de preocupação B.1.1.7 da COVID-19 [Internet]. Londres: **Crown copyright**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117>. Acesso em: 02 out. 2024.

HUSSEIN, H. *et al.* Surto de SARS-CoV-2: papel das proteínas virais e da diversidade genômica na infecção pelo vírus e na progressão da COVID-19. **Revista de Virologia**, v. 75, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02342-w>. Acesso em: 02 out. 2024.

INSTITUTO BUTANTAN. Coronavac pode ter ajudado a combater a variante delta no Brasil, diz pesquisadora do Butantan. **Portal do Butantan**. São Paulo, 21 out. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-pode-ter-ajudado-a-combater-a-variante-delta-no-brasil-diz-pesquisadora-do-butantan>. Acesso em: 20 nov. 2024.

KANDEEL, M. *et al.* Evolução do genoma da variante ômicron e filogenética. **Journal of Medical Virology**, 2021. Disponível em: [10.1002/jmv.27515](https://doi.org/10.1002/jmv.27515). Acesso em: 05 nov. 2024.

KARIM, S. S. A. *et al.* A Variante Omicron SARS-CoV-2: um novo capítulo na pandemia de COVID-19. **Lancet**, v. 10317, pág. 2126-2128, 11 dez. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6). Acesso em: 17 out. 2024.

KIM, D. *et al.* A arquitetura do transcriptoma do SARS-CoV-2. **Cell**, v. 181, n. 4, p. 914-921.e10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>. Acesso em: 07 nov. 2024.

KREMSNER, P. *et al.* Avaliação de fase 1 da segurança e imunogenicidade de uma vacina candidata de mRNA-nanopartícula lipídica contra SARS-CoV-2 em voluntários humanos. **medRxiv**. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.20228551v1>, 2020. Acesso em: 02 out. 2024.

LAUXMANN, M. A. *et al.* O coronavírus SARS-CoV-2 e o surto de COVID-19. **Revista Internacional Brasileira de Urologia**, v. 46, supl. 1, pág. 6-18, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101>. Acesso em: 07 nov. 2024.

LIU, J. *et al.* Uma visão geral da COVID-19, MERS e SARS: Artigo de revisão. **International Journal of Surgery**, v. 81, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2020.07.032>. Acesso em: 11 dez. 2024.

LU, R. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, (London, England), 395(10224), 565–574. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). Acesso em: 07 nov. 2024.

LUTZ, J. *et al.* O mRNA não modificado em LNPs constitui uma tecnologia competitiva para vacinas profiláticas. **npj Vaccines**, 2, 29. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0032-6>. Acesso em: 26 out. 2024.

MORA, D. E. *et al.* Emergencia de variante Delta- B.1.617.2. Su impacto potencial en la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2. **Boletín Micológico**, v. 36, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.22370/bolmicol.2021.36.1.2883>. Acesso em: 20 nov. 2024.

MANIRAMBONA, E. *et al.* Evolução e implicações das variantes do SARS-CoV-2 na era pós-pandemia. **Discover Public Health**, v. 21, 16 (2024). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12982-024-00140-x>. Acesso em: 20 dez. 2024.

MORGELLO, S. Coronaviruses and the central nervous system. **Journal of Neurovirology**, v. 26, n. 4, p. 459-473, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00868-7>. Acesso em: 02 out. 2024.

MSOMI, N. *et al.* Africa: tackle HIV and COVID-19 together. **Nature**, v. 600, p. 2, 2 dez. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03546-8>. Acesso em: 26 out. 2024.

NANCE, K. D. *et al.* Modificações em uma emergência: o papel da N1-metilpseudouridina nas vacinas contra a COVID-19. **ACS Central Science**, v. 7, p. 748–756, 2021. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.1c00197>. Acesso em: 20 nov. 2024.

NELSON, G. *et al.* Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially

resulting in an escape mutant. **bioRxiv**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.426558>. Acesso em: 11 dez. 2024.

NELSON, J. *et al.* Impacto da química do mRNA e do processo de fabricação na ativação imune inata. **Science Advances**, v. 6, eaaz6893, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34133/bmef.0035>. Acesso em: 26 out. 2024.

NIW, Y. *et al.* Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 422, 13 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>. Acesso em: 05 nov. 2024.

OGANDO, N. S. *et al.* The enzymatic activity of the nsp14 exoribonuclease is critical for replication of MERS-CoV and SARS-CoV-2. **Journal of Virology**, v. 94, n. 23, e01246-20, 9 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.01246-20>. Acesso em: 26 nov. 2024.

OPAS/OMS. Recomendações para informar e notificar variantes de preocupação e variantes de interesse de SARS-CoV-2. OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**, 27 jul. 2021. Disponível em: www.paho.org/pt/documentos/recomendacoes-para-informar-e-notificar-variantes-de-preocupacao-e-variantes-de-interesse-sars. Acesso em: 05 nov. 2024.

O'TOOLE, Á. *et al.* Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2 with grinch [version 2; peer review: 3 approved]. **Wellcome Open Research**, v. 6, p. 121, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16661.2>. Acesso em: 02 out. 2024.

PALÚ, I. A. Entendendo a importância do vírus causador de nova doença do coronavírus (COVID-19). **Connectionline**, n. 25, 2021. Disponível em: <https://periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/download/1597/1875/5244>. Acesso em: 17 out. 2024.

PEARSON, C. A. B. *et al.* Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa. **CMMID COVID-19 Working Group**, nov. 2021. Disponível em: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>. Acesso em: 17 nov. 2024.

POLACK, F. P. *et al.* Segurança e eficácia da vacina BNT162b2 mRNA Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 2603–2615, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. Acesso em: 17 out. 2024.

QUEIROZ, J. P. M. *et al.* Evolução de SARS-CoV-2 e seu impacto na pandemia. **UFMG**. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/55537>. Acesso em: 20 out. 2024.

RABAAAN, A. A. *et al.* MERS-CoV: epidemiology, molecular dynamics, therapeutics, and future challenges. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 20, n. 1, p. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00414-7>. Acesso em: 17 out. 2024.

RAMBAUT, A. *et al.* Preliminary genomic characterization of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. **Virological**, 2021. Disponível em: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2->

lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563. Acesso em: 20 dez. 2024.

REY, F. Structure-function relations of the SARS-CoV-2 spike protein and impact of mutations in the variants of concern. **Comptes Rendus Biologies**, v. 344, p. 77–110, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5802/crbiol.53>. Acesso em: 26 out. 2024.

SANJUÁN, R. *et al.* Viral mutation rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 19, p. 9733-9748, 2010. doi:10.1128/JVI.00694-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10>. Acesso em: 17 out. 2024.

SHARMA, K. India's COVID cases dip sharply but fears of resurgence surface. **Nikkei Asia**, Nova Délhi, 18 jun. 2021. Disponível em: <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/India-s-COVID-cases-dip-sharply-but-fears-of-resurgence-surface>. Acesso em: 05 nov. 2024.

SOUZA, L. C. *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, jan./fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-120>. Acesso em: 17 out. 2024.

SRINIVASAN, S. *et al.* Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 360, 25 mar. 2020. Disponível em: 10.3390/v12040360. Acesso em: 02 out. 2024.

STADLER, K. *et al.* SARS—beginning to understand a new virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 1, n. 3, p. 209–218, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro775>. Acesso em: 26 out. 2024.

STARR, T. N. *et al.* Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. **Cell**, v. 182, n. 5, p. 1295-1310.e20, 3 set. 2020. Disponível em: 10.1016/j.cell.2020.08.012. Acesso em: 17 out. 2024.

TANG, J. W. *et al.* Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. **Journal of Infection**, v. 82, n. 4, p. e8-e10, 2021. Disponível em: 10.1016/j.jinf.2021.01.007. Acesso em: 11 nov. 2024.

TANG, T. *et al.* Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. **Antiviral Research**, v. 178, p. 104792, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>. Acesso em: 11 nov. 2024.

TEGALLY, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, p. 438–443, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>. Acesso em: 20 dez. 2024.

THAKUR, V. *et al.* OMICRON (B.1.1.529): Uma nova variante do SARS-CoV-2 preocupantes que aumenta o medo mundial. **Journal of Medical Virology**, v. 93, p. 1-4, 2021. Disponível em: 10.1002/jmv.27541. Acesso em: 05 dez. 2024.

THESS, A. *et al.* O mRNA sequenciado sem modificações químicas de nucleosídeos permite uma terapia proteica eficaz em animais de grande porte. **Terapia Molecular**, v. 23, pág.

1456–1464, 2015. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/26050989>. Acesso em: 02 out. 2024.

THIBAUT, F. *et al.* Comparando vacinas contra COVID-19 quanto às suas características, eficácia e efetividade contra SARS-CoV-2 e variantes preocupantes: uma revisão narrativa. **Microbiologia Clínica e Infecção**, v. 28, n. 2, p. 202–221, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>. Acesso em: 26 nov. 2024.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, e3472020, 2020. Epub 25 set. 2020. ISSN 1678-4774. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>. Acesso em: 02 out. 2024.

VASCONCELOS, M. J. V. *et al.* **Mutagênese dirigida por oligonucleotídeos: bases históricas e suas aplicações em engenharia genética**. Sete Lagoas: Embrapa Milho e Sorgo, 2017. 43 p.: il. (Documentos/Embrapa Milho e Sorgo, ISSN 1518-4277; 217). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1082222>. Acesso: 20 nov. 2024.

VERBEKE, R. *et al.* O alvo das vacinas de mRNA: O caso da COVID-19. **Jornal de Liberação Controlada**, v. 333, p. 511–520, 2021. Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/8708355>. Acesso em: 05 dez. 2024.

VOGEL, A. B. *et al.* Vacinas BNT162b protegem macacos rhesus do SARS-CoV-2. **Nature**, v. 592, p. 283–289, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y>. Acesso em: 02 out. 2024.

VOLZ, E. *et al.* Avaliação da transmissibilidade da linhagem B.1.1.7 do SARS-CoV-2 na Inglaterra. **Nature**, v. 593, n. 7858, p. 266–269, maio 2021. Disponível em: [10.1038/s41586-021-03470-x](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x). Epub 2021 mar. 25. Acesso em: 11 nov. 2024.

WANG, L. *et al.* Análise de sequência da variante emergente Omicron do SARS-CoV-2 na África do Sul. **Jornal de Virologia Médica**, 94(4), 1728–1733, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.27516>. Acesso em: 20 nov. 2024.

XU, C. *et al.* Dinâmica conformacional da glicoproteína spike trimérica do SARS-CoV-2 em complexo com o receptor ACE2 revelada por crio-EM. **Science Advances**, v. 7, eabe5575, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5575>. Acesso em: 02 out. 2024.

YANG, T. J. *et al.* Efeito das mutações do SARS-CoV-2 B.1.1.7 na estrutura e função da proteína spike. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 28, p. 731–739, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00652-z>. Acesso em: 17 out. 2024.

ZEIDLER, A. *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2: comparação de três coronavírus emergentes. **Jundishapur Journal of Microbiology**, 2020; 13(6): e103744. Disponível: <https://doi.org/10.5812/jjm.103744>. Acesso em: 26 out. 2024.

ZHAO, P. *et al.* Interações vírus-receptor de spike glicosilado de SARS-CoV-2 e receptor ACE2 humano. **Cell Host & Microbe**, v. 28, p. 586–601. e 586, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.004>. Acesso em: 17 out. 2024.

ZHU, Z. *et al.* De SARS e MERS à COVID-19: um breve resumo e comparação de infecções

respiratórias agudas graves causadas por três coronavírus humanos altamente patogênicos.
Respiratory Research, v. 21, n. 1, p. 224, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01479-w>. Acesso em: 26 out. 2024.