

## CONTRIBUIÇÃO DAS VARIANTES NA EMERGÊNCIA DE SARS-COV2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Gabriel Muniz Manholer<sup>1</sup>, Clarissa Torresan<sup>2</sup>, Marcela Funaki Dos Reis <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI- UniCesumar. gabrielmanholer78@gmail.com

<sup>2</sup>Coordenadora, Doutora, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. clarissa.torresan@unicesumar.edu.br

<sup>3</sup>Orientadora, Doutora, Departamento de Ciências Biológicas, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. marcelafunaki@gmail.com

### RESUMO

O Sars-Cov-2 é um vírus de elevada capacidade de transmissão, com um grande potencial gerador de morte e responsável pela pandemia que se iniciou ao final de 2019. Devido à alta taxa de mutação, ainda se desconhece o reservatório natural, como foi a sua emergência para passagem do reservatório natural até a capacidade de infecção de humanos, a abrangência da atual imunização e como será a evolução desta pandemia. Nesse sentido, essa pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a contribuição das variantes de Sars-Cov2 no processo da infecção causadora da COVID-19. Os dados serão coletados em bases de dados pré-definidas e analisadas de forma seletiva seguindo um protocolo para revisões sistemáticas levando em conta o período de publicação e a caracterização dos estudos. As informações obtidas terão como finalidade analisar o resultado das mutações no contexto das alterações clínicas, taxa de infecção, processo de imunização e nas necessidades de novas medidas preventivas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alterações; Coronavírus; Mutações.

### 1 INTRODUÇÃO

O primeiro coronavírus foi isolado no ano de 1937, sendo apenas no ano de 1965, que um grupo de estudos internacional, avaliou e dividiu as proteínas replicativas em alguns quadros de leitura aberta para identificar os inúmeros pontos que diferenciam essa família em distintas classificações de *cluster* e desta forma foi organizada a nomeação do grupo (GORBALENYA et al., 2020).

Atualmente o coronavírus é reconhecido como emergente e de elevada importância epidemiológica, sanitária e de saúde pública, pois apresenta diferentes cepas capazes de infectar e causar doenças em animais e seres humanos (GORBALENYA et al., 2020).

Em seres humanos o coronavírus causa a SARS-Cov (Síndrome Respiratória Aguda Grave), doença reconhecida pela primeira vez em novembro de 2002 na província de Guangdong, China. Neste caso, o vírus avançou mais de 30 países, infectando grande parcela da população (GORBALENYA et al., 2020).

No ano de 2012, foi registrado que o vírus havia sofrido uma nova mutação, dando origem a MERS-Cov (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). E, em 2019, surgiu uma nova infecção, caracterizada também por uma síndrome respiratória aguda grave nomeada neste momento como COVID-19, denominada então de SARS-Cov2 (CHENG et al., 2007).

Os coronavírus pertencem à subfamília Coronaviridae, e possuem quatro gêneros: Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gamacoronavírus e Delta coronavírus. O genoma do Coronavírus (27–32 kb) é formado por uma fita RNA simples de sentido positivo, que é maior do que qualquer outro vírus de RNA. A proteína do nucleocapsídeo (N) forma o capsídeo fora do genoma, envolto por um envelope, que está em conjunto com três proteínas estruturais: proteína de membrana (M), proteína de pico (S) e proteína de envelope (E). Sendo um membro da família dos coronavírus, o tamanho do genoma do SARS-CoV-2 é de aproximadamente 29,9. O SARS-Cov2 apresenta 4 proteínas estruturais (M, S, E e N), e dezesseis não estruturais (nps1-16), destas cada uma desempenha determinada função de ligação e patogênese (UZUNIAN, 2020)

No processo de infecção viral por SARS-CoV-2 é necessário à ligação da glicoproteína S com seu receptor de superfície celular nas células do hospedeiro. Essa ligação ocorre a partir de uma serina protease viral TMPRSS2 que permite essa ligação. Nesse caso, o receptor mais importante é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente principalmente nas células pulmonares. Logo após a fusão ocorre a liberação do nucleocapsídeo no interior do citoplasma da célula com posterior cascata de infecção no hospedeiro. Assim, a proteína S desempenha importante função no processo de infecção, mas também no processo de imunogenicidade, pois é o alvo de neutralização de anticorpos vacinais (ASSELT et al., 2020).

Nesse sentido, se torna relevante o estudo do papel das variantes de SARS-Cov2, será que estas variantes são mais infecciosas/transmissíveis do que a forma emergente de 2019? É possível que as variantes de SARS-Cov2 atinjam mais indivíduos da população causando gravidade do quadro clínico em indivíduos não portadores de comorbidades? Estas variantes trazem a necessidade de novas medidas preventivas? E, é possível que estas variantes prejudiquem o processo de imunização da população? Estes são os questionamentos norteadores desta pesquisa e são baseados em evidências atuais.

Entre as variantes reconhecidas, em março de 2020, se reconheciam trinta e três variantes genômicas, principalmente devido a mutações na estrutura de epítopos da proteína S e N. A maior frequência nesse período foi da variante 23403A>G, também denominada de p.D614G, que apresenta mutação no epítipo da proteína da espícula reconhecida por células B do hospedeiro, essas alterações promovem aumento na taxa de replicação viral em células do epitélio pulmonar, gerando um aumento da infectividade e da carga viral. Recentemente novas variantes foram descobertas e batizadas com o nome de origem AB117, também chamada de variante do Reino Unido que apresenta deleções nas posições 69 e 70 da proteína S, resultando em um aumento de 2 vezes na infectividade quando comparada a D614G (WISSMAN et al., 2021). Além disso, pela mutação de substituição de asparagina por tirosina na posição 501 da RDB, aumenta a capacidade de ligação ao receptor ACE2. Existe também a variante B1351, da África do Sul que apresenta deleções nos resíduos de aminoácidos 242-244 que tem sido relacionado à diminuição da ligação de anticorpos neutralizantes, apresenta também mutações adicionais em RDB onde ocorre uma substituição de lisina para asparagina, e a substituição de glutamato por lisina em outra posição. Essas alterações culminam com a resistência aos anticorpos e diminuem assim a terapia com anticorpos monoclonais. A terceira variante é a P1, conhecida também como 501Y.V3, ou brasileira que sugere maior potencial patogênico e infeccioso a partir de mutações K417N, E484K e N501Y (CALLAWAY, 2021). Diante de um momento de pandemia e desenvolvimento de vacinas o estudo das variantes de SARS-Cov2 é necessário.

Sendo assim, o objetivo do estudo é realizar uma revisão integrativa sobre a contribuição das variantes de Sars-Cov2 no processo da infecção causadora da COVID-19.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura que objetiva a síntese de resultados obtidos em pesquisas primárias a partir do tema abordado: contribuições das variantes do vírus SARS-Cov2 no processo da infecção causadora da COVID-19 estabelecendo uma relação com os objetivos secundários.

Para tanto este estudo será dividido nas fases de (1) formulação do problema; (2) coleta de dados; (3) avaliação dos dados para inclusão/exclusão; (4) análise sistemática dos dados para categorização; (5) apresentação e interpretação dos resultados. Com isso, as informações coletadas serão minuciosamente analisadas e organizadas sistematicamente, dando origem classes de discussão, denominadas: classe 1: variantes

de SARS-Cov2 identificadas e caracterizadas; classe 2: potencial infeccioso das variantes de SARS-Cov2; classe 3: necessidade de novas medidas preventivas e sanitárias; classe 4: condições clínicas dos pacientes infectados com variantes de SARS-Cov2; Imunização da população frente as variantes de SARS-Cov2.

Será realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed, BVS, *SciELO* e Capes Periódicos. Como descritores os termos: mutações, mutações e covid-19, mutações e sars-cov2, variantes genéticas, variantes e sars-cov2, variantes e covid-19. Estes descritores serão utilizados para pesquisa em português e inglês.

Como critérios de inclusão serão delimitados três fundamentos norteadores (MIRANDA, SANIMIA, REIS; 2021): primeiramente será avaliado o período de publicação compreendido entre 2011 a 2021, o idioma e título dos artigos. Em um segundo momento, será realizada a caracterização dos estudos, incluindo o resumo do artigo, informações do estudo, metodologia e resultados primordiais.

Por fim, a análise dos artigos selecionados a partir de uma adaptação do protocolo para revisões sistemáticas do PRISMA Flow Diagram (MOHER et al., 2015). Nesse sentido, serão selecionados artigos completos nos idiomas de português e inglês, provenientes de periódicos nacionais ou internacionais no período de 2011 a 2021.

Como critérios de exclusão serão delimitados os seguintes parâmetros para análise dos artigos: repetição em ambas as bases de dados (artigos que aparecem em mais de uma base de dados foram contabilizados uma única vez), teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, resumos de anais, editoriais e resumos simples e expandidos.

Ao final, os artigos selecionados serão aqueles que após analisados responderão as hipóteses desta pesquisa e serão utilizados para redação do trabalho.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao final deste estudo é esperado após a análise dos dados concluir a respeito de como as variantes de SARS-Cov2 contribuem no processo de infecção de COVID-19. E assim, analisando as variantes identificar as potencialmente mais infecciosas, indicando se alteram as condições clínicas dos pacientes e o processo de imunização da população, além de verificar a necessidade de ampliação de medidas preventivas como as de isolamento e outras medidas sanitárias frente a pandemia do coronavírus.

### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como se trata de uma temática atual, novas atualizações e variantes poderão surgir no andamento da pesquisa. Para isso, é esperado analisar o comportamento de cada uma, e sua influência nas diversas áreas comportamentais, laboratoriais, imunológicas e clínicas. Desse modo, será possível distinguir cada variante quanto a grau de transmissibilidade, gravidade, alteração na sensibilidade do teste laboratorial e necessidade de ampliação das medidas preventivas.

### REFERÊNCIAS

ASSELTA R, PARABOSHI E, MANTOVANI A, DUGA S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *medRxiv* 2020.

CALLAWAY E. Fast-spreading COVID variant can elude immune responses. *Nature*. 2021 Jan;589(7843):500-501.

CHENG V.C *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as na agente of emerging and reemerging infection. **Clin Microbiol** Ver 2007; 30:660-94

GOBALENYA A.E *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol** 2020; 5:536–44.

MIRANDA, M.L.S.; SANOMIA, M.S.; REIS, M.F. Aspectos genéticos da doença de Hirschsprung: uma revisão integrativa dos genes confirmados e candidatos a patogenia. **Temas em Saúde**, v.21, n.1, p.37-62, 2021.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A.; PRISMA-P GROUP. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, 2015

UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, e3472020, 2020.

WISMAN, D *et al.* D612G Spike Mutation Increases SARS CoC-2 Susceptibility to Neutralization. **Cell Host Microbe**, v. 29, n. 1, p.23-31, 2021.