



**UNICEPLAC**  
CENTRO UNIVERSITÁRIO

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**  
**Curso de Farmácia**  
**Trabalho de Conclusão de Curso**

**VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO DO COVID-19**  
**E AS MUTAÇÕES NA PROTEÍNA DE PICO S**

Gama-DF  
2022

**MARIANNE KETLEN ARAÚJO DA CRUZ**

**Variantes de Preocupação do Covid-19**  
E as mutações na proteína de Pico S

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof (a). Ma. Simone Cruz Longatti

Gama-DF

2022

**MARIANNE KETLEN ARAÚJO DA CRUZ**

**Variantes de preocupação do Covid-19**  
E as mutações na Proteína S

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 13 de Junho de 2022.

**Banca Examinadora**

---

Prof. (a) Ma. Simone Cruz Longatti  
Orientador

---

Prof. (a) Ma. Juliana Bicalho  
Examinador

---

Prof. (a) Ma. Flávia Ikeda e Araújo  
Examinador

# MARIANNE KETLEN ARAÚJO DA CRUZ

## Variantes de Preocupação do Covid-19

E as mutações na proteína de Pico S

### Resumo:

A Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) provocada pelo vírus SARS-CoV-2 é uma síndrome respiratória grave com uma característica de alta proliferação. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, formado por uma única cadeia, composto por proteínas não estruturais e proteínas estruturais. A taxa de mutação em um vírus RNA é muito maior que em um vírus DNA, as mutações ocorrem principalmente na proteína S e pode causar a formação de variantes com diferentes características. A proteína de pico S é de importância substancial na fusão com a célula hospedeira e patogenicidade viral. As variantes, quando apresentam aumento na gravidade, maior taxa de transmissão, maior dificuldade de diagnóstico, menor eficácia terapêutica, e vacinas disponíveis é denominada pela OMS como VOC Variants of Concern (Variante de Preocupação). São variantes de Preocupação: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617)

**Palavras-chave:** 1° Covid-19; 2° Variantes de preocupação; 3° Proteína S; 4° Variante Alfa; 5° Variante Beta; 6° Variante Gama; 7° Variante Delta; 8° Variante Ômicron

### Abstract:

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) caused by the SARS-CoV-2 virus is a severe respiratory syndrome with a characteristic of high (severe) syndrome. SARS-CoV-2 is an RNA virus, formed by a single strand, composed of non-structural structure and structural structure. A virus formation rate in a virus is much higher in an RNA virus, as a greater variety of proteins with different characteristics. An S spike protein is of substantial importance in host cell fusion and viral pathogenicity. As variants, they can increase in severity, higher transmission rate, diagnostic

difficulty, lower to higher therapeutic concern, and as available vaccines they are named by the WHO VOC Variants of Concern. Variants of concern are Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617)

**Keywords:** 1° Covid-19; 2° Variants of concern; 3° Protein S; 4° Alpha variant; 5° Beta variant; 6° Gamma Variant; 7° Delta variant; 8° Omicron Variant

## INTRODUÇÃO

Em 1966, Tyrell e Bynoe, por meio de uma cultura de vírus presente em pacientes resfriados, encontraram um microrganismo com características singulares sendo grandes, com envoltório em forma de coroa e com um RNA capaz de infectar humanos e animais e o denominaram de Coronavírus (VELAVANAUTOR; MEYER, 2020,). Hoje existem 7 tipos de coronavírus causadores de infecções variadas, de leves a mais graves, que podem causar desde resfriados a pneumonias. Hasöksüz M. et al relatam que sete coronavírus são conhecidos por causar infecção em humanos, HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 e HCoV OC43 que causam sintomas comuns de resfriados em indivíduos imunocompetentes, já os SARS-CoV, coronavírus de síndrome respiratória aguda grave e os MERS-CoV, síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus, causam doenças respiratórias graves e fatais, assim como o SARS-CoV-2, coronavírus descoberto mais recentemente (HASÖKZÜZ, M; et al 2020).

A Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) provocada pelo vírus SARS-CoV-2 é uma síndrome respiratória grave com uma característica de alta proliferação. O que justifica a declaração de surto pela OMS no dia 30 de janeiro de 2020, constituindo uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).

O primeiro caso do novo coronavírus no Brasil ocorreu na cidade de São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020 e em 11 de março de 2020 a covid-19 foi caracterizada pela OMS como pandemia, e perdura até os dias atuais (OPAS 2022).

O primeiro sinal clínico ligado a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, que permitiu a detecção de casos, foi pneumonia, porém relatos mais recentes também descrevem sintomas gastrointestinais e infecções assintomáticas, sobretudo em crianças pequenas (VELAVAN, T, P 2020).

O coronavírus tem um alto poder de contágio além da alta infectividade do vírus, isso está relacionado com a forma que é transmitido, a sua disseminação é fácil por se tratar de uma transmissão respiratória (CIOTTI; CICCOZI e TERRINONI, 2020).

Oktay et al 2021, relata que a taxa de mutação em vírus RNA é muito maior que em vírus de DNA, sendo assim, os coronavírus sofrem mutação rapidamente, o que pode permitir que o vírus fuja da resposta imune. As mutações ocorrem principalmente na proteína S e pode causar a formação de variantes com diferentes características. Essas variantes, quando apresentam

aumento na gravidade, maior taxa de transmissão, maior dificuldade de diagnóstico, menor eficácia terapêutica, e vacinas disponíveis é denominada pela OMS como VOC Variants of Concern (Variante de Preocupação). São variantes de Preocupação: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617) (OKTAY; et al 2021).

Outra variante encontrada foi relatada na África do Sul, em 26 de novembro de 2021 e declarada pela OMS como uma Variante de Preocupação por apresentar maior transmissibilidade. Essa variante foi denominada Ômicron.

Recentemente, uma nova variante do SARS-CoV-2 foi relatada na África do Sul. A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou esse mutante como uma variante preocupante - Ômicron (B.1.1.529) em 26 de novembro de 2021. Essa variante exibiu mais de trinta mutações de aminoácidos na proteína spike. Esta taxa de mutação está excedendo as outras variantes em aproximadamente 5-11 vezes no motivo de ligação ao receptor da proteína spike. A variante ômicron (B.1.1.529) pode ter maior transmissibilidade e evasão imune. Essa nova variante pode reinfectar indivíduos previamente infectados com outras variantes do SARS-CoV-2 (Kannan S et al 2021).

Uma forma de controlar a pandemia é uma vacina segura e eficaz. A implantação de vacinas contra a covid-19 iniciou-se em muitos países no primeiro semestre de 2021. As vacinas aprovadas têm sido extremamente eficazes, porém ainda hoje existem pessoas resistentes a vacinação. Existe também a preocupação em relação a eficácia destas vacinas frente as variantes pré-existentes e emergentes. A confiança na vacinação é de extrema importância para seu sucesso (KNOLL MD; WONODI C, 2021).

O objetivo deste é compreender mais a respeito das mutações do SARS-CoV-2, principalmente aquelas que ocorrem na proteína de Pico S e como essas mutações influenciam diretamente na infectividade e transmissibilidade das variantes da Covid-1

## **PROCEDIMENTO METODOLÓGICO**

Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando as bases de dados Scielo e Pubmed, onde foram analisados trabalhos publicados em revistas indexadas no período de 2020 a 2022. Os descritores utilizados na pesquisa foram Covid-19, SARS-CoV-2 e variantes de preocupação.

## APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

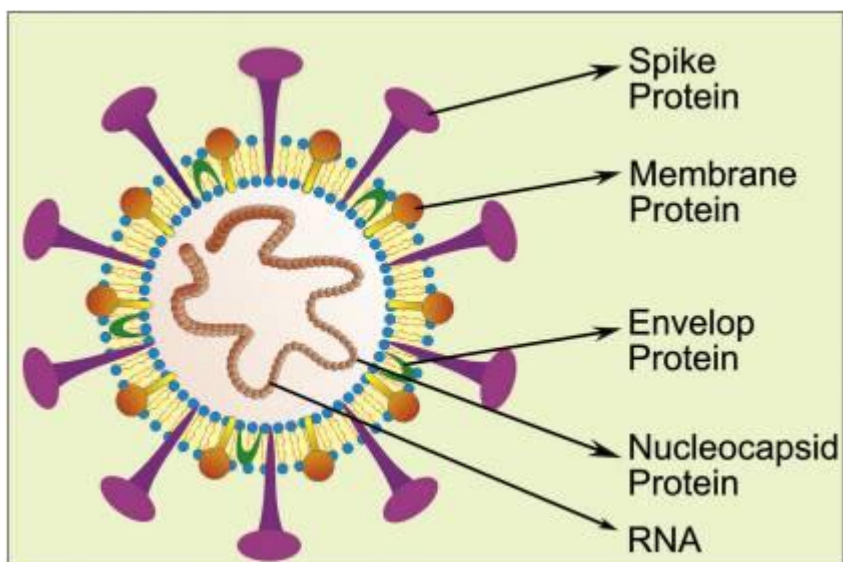
O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, formado por uma única cadeia, composto por proteínas não estruturais e proteínas estruturais, incluindo proteína de Pico (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeos (N) e proteínas acessórias (MOHAMADIAN, M; et al 2020).

A proteína de pico S é a maior do grupo e apresenta papel importante na infectividade da covid-19; a proteína M é a mais abundante e fornece suporte estrutural. A proteína S tem como receptora a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), enzima essa que está presente em diversos tipos de células como o epitélio do nariz, boca e pulmões. A ACE2 é responsável pela vasodilatação e regula o sistema renina-angiotensina. A ACE2 tem papel fundamento na infecção do SARS-CoV-2 (PILLAY 2020).

Ao entrar na célula o SARS-CoV-2 acopla-se com o domínio de ligação receptor (RBD) de sua proteína de pico (proteína S) no receptor ACE2 das células receptoras (HEMMER, Christoph, J; et al 2021).

Na figura 1 pode-se observar os componentes do SARS-CoV-2:

*Figura 1* componentes do SARS-CoV-2: Proteína Spike, Proteína de Membrana, Proteína Envelope, Nucleocapsídeos, RNA



(SAMUDRALA, PK et al 2020)



A proteína de pico S é de importância substancial na fusão com a célula hospedeira e patogenicidade viral. O domínio de ligação receptora está localizado em sua parte N-terminal, em um domínio globular externo chamado S1. A haste de espícula que inclui o peptídeo de fusão da membrana é formada pela parte terminal C, chamada S2. O RBD tem potencial de dobrar as proteínas, dinâmicas e estabilidade ao receptor e é composto principalmente por proteínas aleatórias  $\beta$ -sheets, seguido por curvas e alfa hélices. O RBD possui duas subdivisões, o núcleo rico em resíduos não polares e o Motivo de Ligação do Receptor (RBM) que é principalmente polar e media a ligação ao ACE2. A RBM é um grande alvo da neutralização de anticorpos já que é onde ocorrem as mutações que possibilitam a evasão imunológica viral. A RBM suporta variações em sua sequência sem que ocorra uma perda da habilidade de se ligar a ACE2 (CANDIDO, Kattlyn, Laryssa; et al 2022).

A taxa de mutação é maior em um vírus de RNA de uma cadeia, como é o caso do SARS-CoV-2, os coronavírus sofrem mutação rapidamente, principalmente na proteína de pico S, o que faz com que o vírus fuja da resposta imune. As alterações nessa proteína podem gerar muitas variantes com diferentes características de virulência distintas (OTKAY; et al 2021).

As variantes foram classificadas pelo CDC-US e a OMS em quatro classes de acordo com as principais cepas em circulação nos EUA e globalmente:

- VOHC – Variantes de alta consequência
- VOC – Variantes de preocupação
- VOI – Variantes de importância
- VBM – Variantes que estão sendo monitoradas

Essa classificação não se restringe aos Estados Unidos, a atual classificação é adotada globalmente (CANDIDO, Kattlyn, Laryssa; et al 2022).

A partir de dezembro de 2020, 4 variantes de preocupação foram identificadas, variante Alpha, originalmente observada no Reino Unido, variante Beta encontrada na África do Sul, variante Gama identificada no Brasil e a variante Delta originária da Índia que compartilham várias mutações entre si (TAO, K; et al 2021).

No início de novembro de 2021, surgiu na África do sul uma nova variante, e no dia 26 de novembro a OMS declarou a variante B.1.1.529 como uma variante de preocupação Ômicron (CALLAWAY, E. 2021).

Na tabela 1 é possível ver as variantes de preocupação anteriormente em circulação

**Variantes preocupantes anteriormente em circulação:**

Nome da OMS	Linhagem	Primeiras amostras documentadas	Data da designação
Alfa	B.1.1.7	Reino Unido, setembro de 2020	18/12/2020 Anteriormente preocupante 03/09/2022
Beta	B.1.351	África do Sul, maio de 2020	18/12/2020 Anteriormente preocupante 03/09/2022
Gama	P.1	Brasil, novembro de 2020	11/01/2021 Anteriormente preocupante 03/09/2022
Delta	B.1.617.2	Índia, outubro de 2020	VOI: 04/04/2021 VOC: 11/05/2021

Tabela 1 - Fonte: Adaptado de OMS,2022

A tabela 2 mostra a única variante de preocupação atualmente em circulação

**Variantes preocupantes atualmente em circulação:**

Nome da OMS	Linhagem	Primeiras amostras documentadas	Data da designação
Ômicron	B.1.1.529	Vários países, novembro 2021	VOI: 24/11/2021 VOC: 26/11/2021

Tabela 2 - Fonte: Adaptado de OMS,2022

Características, diferenças e similaridades entre todas as variantes de preocupação:

### **Variante Alfa**

A variante B.1.7.7 também conhecida como variante Alfa foi relatada em dezembro de 2020 no Reino Unido, se tornando rapidamente variante dominante de circulação no país e em poucos meses foi exportada pelo do mundo. De acordo com um estudo feito no Reino Unido, se comparada com variantes pré-existentes, a variante alfa tem um número de reprodução de 43% a 90% maior (CHOI, JY; et al 2021).

A variante Alfa possui 17 mutações no genoma viral, destas, oito estão na proteína Spike (S), mostrando uma maior afinidade da proteína de pico com os receptores ACE 2, aumentando a afinidade do vírus com o receptor e como consequência a entrada nas células do hospedeiro. A princípio, os estudos de controle não relataram diferenças significativas em relação a sintomas e mortalidade ao comparar com outras variantes existentes, porém estudos seguintes mostram um aumento da gravidade da doença em pacientes infectados com essa variante, e a associou ao aumento da mortalidade (ALEEM, A; et al 2022).

Em relação a vacinação, a AstraZeneca e a BioNTech-Pfizer, muito utilizados no reino Unido, tiveram um efeito protetor de 81,5% contra cepas não B.1.1.7 e 70,4% contra a Alfa. No entanto, os anticorpos ainda são suficientes para um efeito protetor (HEMMER, Christoph J; et al 2021).

### **Variante Beta**

Em 18 de dezembro de 2020 foi relatada a variante B.1.351, conhecida como Variante Beta que resultou na segunda onda de infecção na África do Sul. Essa variante possui 9 mutações em sua proteína de pico, sendo três delas no RBD, o que aumenta a afinidade com os receptores de ACE 2 e atribui a ela maior risco de infecção (ALLEN, A; et al 2022).

Estudos estimam que essa VOC é 50% mais transmissível que outras variantes circulantes na África do Sul e que pacientes infectados pela B.1.351 tem chances significativamente maiores

de internação. Em relação as vacinas, os anticorpos neutralizadores foram diminuídos em relação as cepas anteriores (CHOI, JY; et al 2021).

A capacidade dos anticorpos em neutralizar o SARS-CoV-2 na variante Beta é bem menor, os anticorpos monoclonais são ineficazes e a vacina AstraZenica tem um efeito protetor mínimo contra a doença causada por essa variante (HEMMER, Christoph J; et al 2021).

### **Variante Gama**

A terceira variante relatada foi a P.1, conhecida como variante Gama, foi detectada em dezembro de 2020, no Brasil, e em janeiro de 2021 nos Estados Unidos. Possui 10 mutações em sua proteína de pico e como na B.1.351, três delas estão no RBD. Segundo a OMS, em março de 2021 essa variante já tinha se espalhado por 45 países (ALEEM, A; et al 2022).

Brasil em janeiro de 2021 houve um crescimento abrupto do número de internações e óbitos por covid-19 em Manaus, o que pode explicar isso é a variante Gama, que graças as suas mutações podem ter maior transmissibilidade em relação as variantes pré-existentes. O risco de internações é significativamente maiores para pacientes infectados com essa variante, principalmente de internações em UTI, mostrou um estudo (CHOI, JY; et al 2021).

Estudos mostram que a variante gama tem uma resistência ao soro convalescente e a anticorpos monoclonais, o efeito desses é reduzido em comparação com a variante beta, um outro estudo relata diminuição no efeito de neutralização dos soros vacinais (HEMMER, Christoph J; et al 2021).

### **Variante Delta**

A variante B.1.617, popularmente conhecida como variante Delta, foi descrita como um VOC em maio de 2021 (OTKAY; Et al 2021).

A variante Delta é a mais infecciosa até o momento, devido sua infectividade. Em 14 de julho de 2021, foi declarado pela OMS o início de uma terceira onda pandêmica e teve essa variante como a principal responsável. De 28 de junho a 12 de julho a variante Delta se tornou a principal transmissora de SARS-CoV-2 em 19 países representando 68,3% dos casos, superando a variante Alfa, que antes era o tipo dominante nestes países (BRIAN; L; Et al 2021).

Por sua propriedade em invadir o sistema imunológico do hospedeiro a variante Delta se disseminou rapidamente por 60 países. A variante Delta apresenta 12 mutações em sua proteína de pico, o que torna mais difícil sua identificação pelo sistema imunológico, assim a infecção por essa variante é mais eficaz, já que os anticorpos têm mais dificuldade em se ligar e erradicar o vírus (SHIEHZADEGAN, S; et al 2021).

Estudos demonstram que essa variante tem de 97% a 100% mais infectividade que a cepa original; Análises mostram que a sua alta infectividade está ligado ao menor período de incubação e a sua alta carga viral. Ao acompanhar pacientes infectados, pelas variantes Delta e Alfa, o tempo médio de contato com a variante para resultado positivo em PCR foi de 4 dias para a variante Delta e para a Alfa foi de 6 dias, o que indica que a replicação de Delta foi acelerada (BRIAN, L; Et al 2021).

Os sintomas causados pela variante Delta é similar aos da variante Alfa, entre eles, febre, tosse, falta de ar, diarreia, dor de garganta e dor de cabeça, em alguns casos mialgia, ageusia, anosmia, fadiga e rinorreia. Porém aqueles infectados pela variante Delta ficam doentes mais rapidamente e a carga viral é mais alta no trato respiratório (SHIEHZADEGAN, S; et al 2021).

### **Variante Ômicron**

A variante Ômicron é ainda mais preocupante por sua alta taxa de transmissibilidade e reinfeção, isso explica sua rápida disseminação (CHEKOL, Abebe, E; Et al 2022).

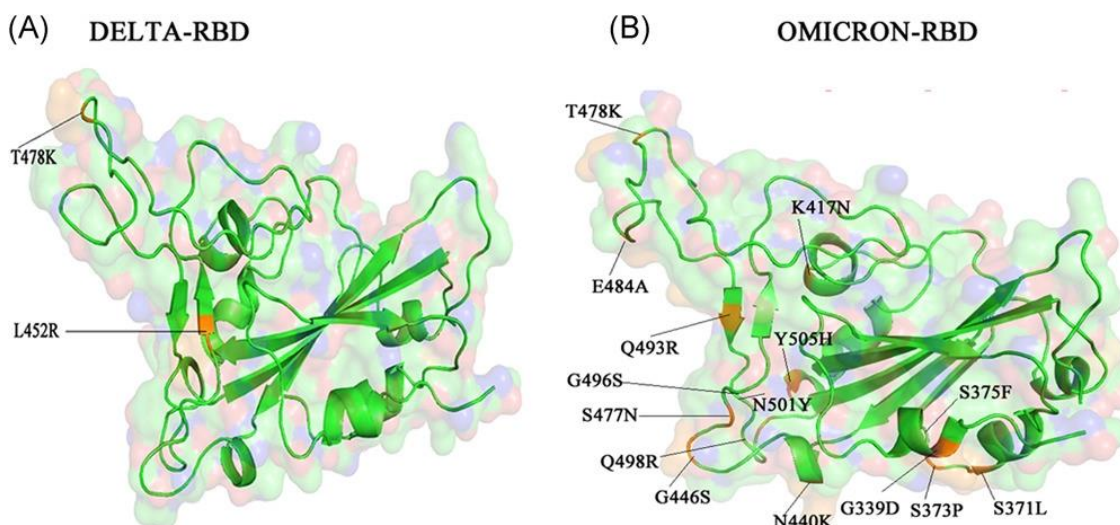
Essa variante apresenta 50 mutações, a maior parte estão no gene que codifica sua proteína de pico (S) que é responsável pela afinidade do vírus com o receptor ACE2, pela entrada nas células humanas e também é o alvo de vacinas baseadas no RNA, o que levanta dúvidas sobre a eficácia destas (VARELLA, S; et al 2022).

Destas mutações, 34 são na proteína S, ou seja, cerca de 3 a 4 vezes mais que nas outras variantes, onde cada uma tem 12 mutações ou menos (CHEKOL, Abebe, E; Et al 2022).

O RBD da proteína S, que se liga a ACE2 para a entrada do vírus na célula humana está presente em maior concentração na Ômicron, enquanto a variante Delta tem 2 a Ômicron tem 15 mutações (CHEKOL, Abebe, E; Et al 2022).

Na figura 2 pode-se observar as mutações no RBD da proteína de Pico S, das variantes de preocupação Delta e Ômicron.

Figura 2 Uma comparação da (A) mutação da variante Delta e (B) Ômicron no domínio de ligação receptora (RBD). A mutação está marcada na cor laranja. Delta-RBD tem apenas 2 mutações, enquanto Ômicron-RBD tem 15 mutações



(KUMAR, S et al 2022)

A variante Ômicron tem a capacidade de se dispersar com maior rapidez e infectar um maior número de pessoas que a variante Delta, é estimado que a Ômicron pode infectar de 3 a 6 vezes mais. Os primeiros casos dessa variante a relacionaram a uma doença leve, o que se faz acreditar que possa ser menos grave do que a outras (CALLAWAY, E; LEDFORD, H 2021).

De acordo com estudos divulgados a respeito de proteção contra infecções pela variante Ômicron, após uma série de vacinas com RNA Pfizer e Moderna, foi constatado que a eficácia destas vacinas é de 55,2% e 36,7% respectivamente. A porcentagem de eficácia é substancialmente menor do que com a variante Delta, e diminui mais rapidamente. Já a vacina AstraZeneca não tem eficácia comprovada contra a Ômicron. Todos os dados publicados até o momento em relação aos casos, confirmam que a maioria possui sintomas mais amenos, há uma diminuição nas internações hospitalares, nos cuidados intensivos e na taxa de mortalidade. Há comprovação de que a variante Ômicron também refreia a imunidade natural gerada após uma infecção anterior. O que justifica a menor gravidade da doença e a menor imunidade natural e artificial são as mutações na proteína S (VARELA, S; et al 2022).

Pesquisas com sequenciamento de genoma mostraram 3 sub linhagens de Ômicron, estas foram denominadas de BA.1, BA.2 e BA.3. BA.1 é a cepa dominante e as outras duas são mais raras; a BA.2 é cerca de 30% mais transmissível que a BA.1, apesar de serem sub linhagem, diferem tanto entre si, que alguns cientistas defendem que ela tenha sua própria denominação grega (CHEKOL, Abebe, E; Et al 2022).

Apesar de ser uma variante com a capacidade de ultrapassar as defesas imunológicas naturais e sintéticas, ainda, não há provas de que sua sintomatologia seja diferente de outras variantes. Ou seja, possui sintomas semelhantes, como febre, fadiga, dores no corpo, dor de garganta, tosse e rinorreia e se manifesta com episódios noturnos de suor intenso. As infecções relatadas por Ômicron são mais brandas que as infecções causadas por outras variantes. Isso se comprova por haver poucos casos de doença grave, internações hospitalares ou morte por Ômicron. Ainda assim pessoas com comorbidade e não vacinados estão em alto risco (CHEKOL, Abebe, E; Et al 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base em todos os artigos lidos constata-se que as variantes de preocupação têm como grande similaridade as mutações em sua proteína de Pico (s) e entende-se a grande importância desta proteína, tendo em vista que as mutações que ocorrem nela, principalmente aquelas que afetam a RBD tem significativa influência na infectividade e no poder de transmissão do SARS-CoV-2.

Sugere-se que, mesmo com tantos estudos sendo realizados, ainda se faz necessária pesquisas adicionais para entendermos as próximas variantes, o caráter dos imunizantes e as populações de risco de acordo com as variantes de preocupação.

## **REFERÊNCIAS**

ALLEM, A; AKABAR, Samad; SLEMKER, AK. Merging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). Disponível em Variantes emergentes de SARS-CoV-2 e Novas Terapêuticas Contra Coronavírus (COVID-19) - StatPearls - Estante NCBI (nih.gov). Acesso em 20 de maio de 2022

BRIAN, L; GAO, Q; GAO, F; WANG, Q; HE, Q; WU, X; MAO, Q; XU, M; LIANG, Z. Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. Expert Rev Vaccines. Oct 2021.

Disponível em [Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies - PMC \(nih.gov\)](#) acesso em 20 de maio de 2022

CALLAWAY, E; Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. Nature. Dec 2021. Disponível em [Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert \(nature.com\)](#) acesso em 10 de maio de 2022

CALLAWAY, E; LEDFORD, H. How bad is Omicron? What scientists know so far. Nature. Dez 2021. Disponível em [How bad is Omicron? What scientists know so far \(nature.com\)](#). Acesso em 10 de maio de 2022

CANDIDO, KL; EICHE, CR; DE FARIÑA, LO; KADOWAKI, MK; DA CONEIÇÃO SILVA, JL; MALLER, A; SIMÃO, RCG. Spike protein of SARS-CoV-2 variants: a brief review and practical implications. Braz J Microbiol. Abril de 2022. Disponível em [Spike protein of SARS-CoV-2 variants: a brief review and practical implications - PMC \(nih.gov\)](#). Acesso em 30 de maio de 2022

CHECOL Abebe, E; TIRUNEH G/Medhin ,M; BEHAILE, T/Mariam ,A; et al. Mutational Pattern, Impacts and Potential Preventive Strategies of Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection. Infect Drug Resist. Abril 2022. Disponível em [Mutational Pattern, Impacts and Potential Preventive Strategies of Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection - PMC \(nih.gov\)](#) acesso em 25 de maio de 2022

CHOI, JY; SMITH, DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. Yonsei Med J. oct 2021. Disponível em [SARS-CoV-2 Variants of Concern - PMC \(nih.gov\)](#). Acesso em 09 de abril de 2022

CIOTTI, Marco; CICCOCCHI, Massimo; TERRINONI, Alessando; et al. The COVID-19 pandemic. In: Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Volume 57, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>>. Acesso em 22 de março de 2022

HASÖKSÜZ M; KILIÇ, S; SARAÇ, F. Coronaviruses e SARS-COV-2. Turk J Med Sci. Abr 2020 disponível em [Coronavírus e SARS-COV-2 - PubMed \(nih.gov\)](#) acesso em 20 de março de 2022

HEMMER, CJ; LÖBERMANN, M; REISINGER, EC. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen. Sep 2021. Disponível em [COVID-19: Epidemiologie und Mutationen - PMC \(nih.gov\)](#). Acesso em 25 de maio de 2022

KANNAN, S; SHAIK, Syed, Ali P; SHEEZA, A. Ômicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review, 2021) disponível em [Omicron \(B.1.1.529\) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review - PubMed \(nih.gov\)](#). acesso 22 de março de 2022

KNOLL, MD; WONODI, C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Disponível em [Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy \(nih.gov\)](#) . Acesso em 09 de março de 2022



KUMAR, S; THAMBIRAJA, TS; KARUPPANAN, K; SUBRAMANIAM, G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. J Med Virol. Apr 2022. Disponível em [Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein - Kumar - 2022 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library](#) acessado em 10 de maio de 2022

MOHAMADIAN, M; CHITI, H, SHOGHLI, A; BIGLARI, S; PARSAMANESH, N; ESMAEILZADEH, A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. Fevereiro de 2021. Disponível em [COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em 15 de março de 2022

Organização Mundial de Saúde. Rastreamento de variantes SARS-CoV-2 OMS, 2022. ONU Organização das Nações Unidas. Disponível em [Rastreamento de variantes SARS-CoV-2 \(who.int\)](#). Acesso em 30 de maio de 2022

OPAS Organização Pan-Americana de Saúde [Internet]. Disponível em [Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde \(paho.org\)](#) acesso em 20 de março de 2022

ÖZKAN, Oktay E; TUNCAY, S; KAMAN, T; KARASAKAL, ÖF; ÖZCAN, ÖÖ; SOYLAMIS,T;KARAHAN, M. An update comprehensive review on the status of COVID-19: vaccines, drugs, variants and neurological symptoms. Turk J Biol. 2021 Aug 30 Disponível em [An update comprehensive review on the status of COVID-19: vaccines, drugs, variants and neurological symptoms \(nih.gov\)](#) acesso 09 de março de 2022

PILLAY TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol. 2020 Jul. Disponível em [Gene do mês: a proteína do pico coronavírus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 | Revista de Patologia Clínica \(bmj.com\)](#). Acesso em 09 de abril de 2022

SAMUDRALA, PK; KUMAR, P; CHOUDHARY, K; et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Jul 2020. Disponível em [Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19 - PMC \(nih.gov\)](#). Acessado em 10 de maio de 2022

SÁNCHEZ, Varela, N; CINZA, Sanjurjo S; PORTELA, Romero, M. Reinfecção por variante Ómicron em pacientes previamente infectados con la variante Delta del coronavirus SARS-CoV-2: una realidad cada vez más frecuente en atención primaria [Reinfection by the Omicron variant in patients previously infected with the Delta variant of the SARS-CoV-2 coronavirus: An increasingly frequent reality in Primary Care]. Semergen. Jan 2022. Disponível em [Reinfecção por variante Ómicron em pacientes previamente infectados con la variante Delta del coronavirus SARS-CoV-2: una realidad cada vez más frecuente en atención primaria - PMC \(nih.gov\)](#) Acesso em 10 de maio de 2022

SHIEHZADEGAN, S; ALAGHEMAND, N; FOX, M; VENKETARAMAN, V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. Clin Pract. Oct 2021. Disponível em [Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19 - PMC \(nih.gov\)](#). acesso em 20 de maio de 2022

TAO, K; TZOU, PL; NOUHIN, J; GUPTA, RK; DE OLIVEIRA, T; KOSAKOVSKY, Pond, SL; FERA, D; SHAFER, RW. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2

variants. Set 2021. Disponível em [A significância biológica e clínica das variantes emergentes SARS-CoV-2 - PMC \(nih.gov\)](#) acesso em 05 de maio de 2022

VELAVANAUTOR, Thiurumalaisamy P. and Meyer, Christian G. The COVID-19 epidemic in Trop Med Int Saúde. Mar 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169770/#tmi13383-bib-0006>>. Acesso em 20 de março 2022