

SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão

Alessandra Abel Borges¹

Andreia A. Suzukawa²

Camila Zanluca³

Claudia N. Duarte dos Santos⁴

-
- ¹ Farmacêutica-bioquímica, mestre em Farmácia, doutora em Imunologia, realizando pós-doutorado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná. Virologista, é docente no Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
 - ² Biomédica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), mestre pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP) e doutora pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) em Bioquímica. Tecnologista do Laboratório de Virologia Molecular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná.
 - ³ Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). É pesquisadora em Saúde Pública no Instituto Carlos Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná.
 - ⁴ Bióloga e tem pós-doutorado em Virologia Molecular. É pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná e coordena o Laboratório de Virologia Molecular que, se dedica a pesquisas em vírus emergentes de importância em saúde pública.

BORGES, A. A.; SUZUKAWA, A. A.; ZANLUCA, C.; SANTOS, C. N. D. dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.002>.

Origem: como os vírus emergem?

A emergência e reemergência de um vírus são fenômenos naturais relacionados à evolução e à adaptação de espécies. Durante a infecção de distintos organismos, cepas virais mais virulentas e melhor adaptadas podem ser selecionadas. Esses vírus emergentes, por possuírem, em geral, genomas compostos por molécula(s) de RNA, apresentam alta frequência de mutação devido às elevadas taxas de erros da RNA polimerase dependente de RNA e à eventos de recombinação/rearranjos, que podem ocorrer se o animal for infectado simultaneamente por mais de um vírus da mesma família. (DENNEHY, 2017; DOLAN; WHITFIELD; ANDINO, 2018; HAHN et al., 1988) Além disso, mudanças ecológicas produzidas pelo homem podem facilitar a infecção de novos hospedeiros vertebrados reservatórios ou vetores e induzir os vírus a se adaptarem a ciclos novos de manutenção/transmissão.

Fatores antropogênicos como o aumento de deslocamentos de indivíduos em todas as áreas do globo, expansão demográfica, destruição da biodiversidade e, conseqüente, aquecimento global impactam diretamente no equilíbrio de ciclos silvestres de transmissão vírus-hospedeiros, causando dispersão viral e ciclos novos de transmissão. Não existem vacinas ou drogas antivirais

específicas para a maior parte dessas infecções. Os sinais e sintomas clínicos iniciais da maioria das viroses emergentes são comuns e podem ser confundir com os de outras doenças infecciosas que cocirculam em uma mesma região geográfica, dificultando o diagnóstico clínico.

Como se define um vírus emergente?

O conceito de “viroses emergentes” é bastante abrangente, porém, pode ser entendido como um conjunto de doenças virais que individualmente se encaixam em alguma das seguintes situações:

1. Descoberta da etiologia de uma doença já existente, como ocorreu no caso do *bunyavirus La Cross*, um arbovírus isolado a partir de um caso fatal de encefalite em 1964. O desenvolvimento de testes sorológicos possibilitou a distinção de infecções por *La Cross* de outras encefalites por arbovírus de “etiologia desconhecida”. Desde os anos 1970, anualmente são detectados casos sem nenhum aumento significativo em relação à série histórica, demonstrando que não se tratava de uma nova doença emergente, mas sim da falta de capacidade de diagnosticar a infecção;
2. Ressurgimento de doenças causadas por vírus já identificados, através do aumento da população de hospedeiros susceptíveis ou de alterações genéticas que resultem em um aumento de virulência, como sarampo e Zika vírus (ROSSI et al., 2018);
3. Um novo vírus em uma determinada população. Vírus mantidos em ciclos enzoóticos restritos se dispersam para outras áreas com população susceptível, como Ebola, Nipah, Hendra, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

O surgimento dos coronavírus causadores de síndrome respiratória aguda grave

Até meados do ano de 2002, os coronavírus humanos eram conhecidos apenas por causarem infecções respiratórias brandas, com quadros semelhantes ao resfriado comum, sem grande relevância para a saúde pública. No entanto, ao final daquele ano, uma nova espécie de coronavírus emergiu causando um surto de síndrome respiratória aguda grave, associada à pneumonia, à falência respiratória e a óbitos na província de Guangdong, na China. A doença acometeu inicialmente indivíduos trabalhadores de mercados e restaurantes onde carnívoros silvestres – como os civetas – eram mantidos em confinamento, em condições inapropriadas, para consumo como iguaria alimentar. (GUAN et al., 2003) Descobriu-se posteriormente que esses animais serviram como hospedeiros intermediários dessa nova espécie viral, a SARS-CoV. (LAU et al., 2005; TU et al., 2004) A emergência do SARS-CoV foi associada a mutações surgidas em um coronavírus de morcego, o animal reservatório natural da maioria dos coronavírus. (CORMAN et al., 2018; LI et al., 2005) O vírus SARS-CoV utiliza como receptor celular para entrada nas células a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2). (LI et al., 2003) Como um bom exemplo de fatores virais que levam à emergência de uma nova doença na população humana, as mutações acumuladas no genoma do SARS-CoV levaram a substituições de aminoácidos em sua proteína de superfície viral que resultaram no aumento da afinidade de ligação desta com o receptor ACE2 humano. (WALLS et al., 2020) Consequentemente, o vírus adquiriu maior capacidade de infectar células humanas, tornando-se mais virulento e adaptado à transmissão pessoa-pessoa.

O SARS-CoV causou, entre 2002 e 2004, a primeira epidemia de coronavírus de relevância para saúde pública. Desde então, estudos têm tentado desvendar os mecanismos subjacentes a sua

manutenção na natureza e, ao mesmo tempo, a sua adaptação para emergência em novos hospedeiros. Um equilíbrio intrigante, haja vista ser uma característica inerente do genoma dos coronavírus sofrer altas taxas de mutação, a despeito de possuírem mecanismos complexos de revisão e reparo de erros de replicação, sem precedentes na biologia de outros vírus de RNA. (DENISON et al., 2011) Tais mecanismos podem ajudar na sobrevivência e seleção de vírus recombinantes em diferentes populações. (CORMAN et al., 2018)

Fatores virais e do hospedeiro determinantes para a emergência de novos coronavírus humanos

Assim como o SARS-CoV, o mais novo coronavírus descrito, o SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (do acrônimo em inglês – *CO*rona*VI*rus *D*isease 2019 – doença por coronavírus do ano 2019), emergiu a partir de mutações provavelmente resultantes de seleção natural sofridas em uma estirpe viral originária de morcegos. (ANDERSEN et al., 2020; ZHOU et al., 2020) O hospedeiro intermediário do SARS-CoV-2 ainda não foi identificado (WALLS et al., 2020), porém já se sabe que esse vírus assim como o SARS-CoV também utiliza o receptor ACE2 humano para entrada nas células. (ZHOU et al., 2020) De forma surpreendente e diferentemente do SARS-CoV, contudo, o SARS-CoV-2 pode utilizar a furina – uma protease transmembrana ubíqua expressa em todos os tipos celulares, para preativar as glicoproteínas de superfície viral, facilitando a propagação do vírus célula-célula (SHANG et al., 2020) e escapando à resposta de anticorpos do hospedeiro, o que tem sido apontado como uma das causas para maior capacidade de disseminação desse vírus. De fato, SARS-CoV-2 demonstrou ter maior *fitness* viral em cultura de tecido pulmonar humano,

resultando na liberação de maior quantidade de partículas virais infecciosas – maior título viral –, geradas durante um período de 48 horas quando comparado ao SARS-CoV. (CHU et al., 2020) Essa maior aptidão do vírus em gerar progênie viral nos tecidos pulmonares poderia, talvez, ajudar a explicar a maior capacidade de transmissão da COVID-19 do que a SARS.

Diversos estudos têm focado nos principais animais reservatórios naturais dos coronavírus e de outras diversas espécies de vírus patogênicos aos seres humanos. Dados interessantes advêm de análises de transcriptomas de diferentes espécies de morcegos, nas quais observou-se que esses animais modulam os genes envolvidos na resposta imune de forma distinta às outras espécies de mamíferos – hospedeiros intermediários ou acidentais. Morcegos podem ter, por exemplo, expressão constitutiva do gene do IFN-alfa – um interferon com clássica atividade antiviral – em tecidos e células não estimulados, e sua expressão não é afetada pela infecção viral. (ZHOU et al., 2016) Por outro lado, por serem animais voadores, produzem grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio durante o voo, o que resulta na superexpressão de genes que limitam o estresse oxidativo, podendo acarretar em menor replicação viral e menos dano tecidual. (MENACHERY; GRAHAM; BARIC, 2017) Ainda, genes de moléculas envolvidas na via do inflamassoma – um complexo multiprotéico gerado no citoplasma de células dendríticas e macrófagos ativados e que induzem inflamação aguda – estão ausentes ou muito reduzidos em algumas espécies de morcegos, assim limitando a imunopatologia após infecção viral. (AHN et al., 2016) Essas e outras diferenças nos elementos e no funcionamento do sistema imune de morcegos, em comparação ao de outros mamíferos, podem fazer daqueles animais os reservatórios ideais para a seleção de variantes mutantes virais com maior resistência à defesa antiviral inata dos hospedeiros intermediários e terminais. (MENACHERY;

GRAHAM; BARIC, 2017) Na COVID-19, evidências e hipóteses têm sido levantadas de que seriam justamente o padrão e a intensidade da resposta imune inata dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 um dos principais determinantes do desfecho e prognóstico da doença. (MATRICARDI; DAL NEGRO; NISINI, 2020)

Classificação e Morfologia Viral

Os coronavírus são vírus envelopados, com genoma composto por uma molécula de RNA, fita simples, não segmentado, de polaridade positiva. As partículas virais são esféricas, embora pleomórficas, com aproximadamente 80-220 nm. O RNA genômico do SARS-CoV-2 possui aproximadamente 30 kb e, junto com os demais coronavírus, está entre os maiores vírus de RNA identificados até o momento. (CHAN et al., 2020; ICTV, 2011) Com base na filogenia e taxonomia, o SARS-CoV-2 foi classificado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) – do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses* – como um vírus da espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARSr-CoV)*, pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*, reino *Riboviria*. (GORBALENYA et al., 2020)

Nos coronavírus, o RNA genômico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal, que pode ser liberado por tratamento com detergente. O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula (S), membrana (M) e envelope (E) (Figura 1). (HELMY et al., 2020; LI et al., 2020)

O RNA genômico (Figura 1) apresenta Cap na extremidade 5', é poliadenilado e possui duas Regiões não Traduzidas (UTRs) nas extremidades 5' e 3'. Logo após a 5' UTR, ocupando cerca de dois

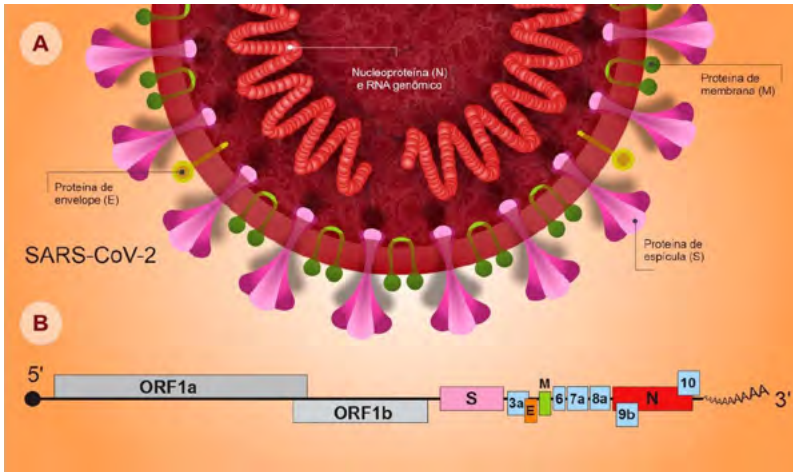
terços do genoma, estão as *Open Reading Frames* (ORFs) 1a e 1b, que são traduzidas nas poliproteínas pp1a e pp1ab, precursoras de 16 proteínas não estruturais, envolvidas na transcrição e replicação do vírus. O restante do genoma codifica para as proteínas estruturais S, E, M e N, além de pelo menos seis proteínas acessórias, com funções ainda desconhecidas. (HELMY et al., 2020; LI et al., 2020) Os trímeros de proteína S dos coronavírus formam espículas na superfície do vírus, conferindo-lhes aparência de coroa quando observados em microscópio eletrônico, o que deu origem ao nome “coronavírus”. (HELMY et al., 2020)

Didaticamente, a proteína S é dividida em duas regiões: S1 (subunidade de ligação ao receptor); e S2 (subunidade de fusão de membranas). A região S1 compreende os domínios de ligação ao receptor, do inglês, *Receptor Binding Domain* (RBD), que medeiam a ligação do vírus ao receptor na célula hospedeira e são essenciais para determinar o tropismo celular e a capacidade de transmissão do vírus. Entre as regiões S1 e S2, encontram-se os sítios de clivagem, que podem sofrer ação de determinadas proteases celulares, de acordo com o tipo de coronavírus.

Por fim, a região S2 é composta pelo peptídeo de fusão, um sítio de clivagem adicional, regiões de repetição *Heptad*, região transmembrana e domínio citoplasmático. (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012; LU et al., 2020) A proteína E é a menor proteína estrutural e está presente no vírion em menor quantidade que as demais proteínas estruturais, apesar de ser abundantemente expressa na célula hospedeira durante a replicação. Embora sua função não esteja bem estabelecida, atua desencadeando o processo de montagem da partícula viral e brotamento. A proteína M é a proteína mais abundante no envelope, atua na montagem das partículas virais e determina o sítio de brotamento do vírus e a forma do envelope viral; sua interação com a proteína N estabiliza o nucleocapsídeo. (ICTV, 2011; MALIK, 2020) A proteína

N, além de se associar ao RNA genômico formando o nucleocapsídeo, está envolvida na síntese e tradução do RNA e atua como antagonista de interferon e repressor de RNA de interferência, o que parece favorecer a replicação viral. (CHEN; LIU; GUO, 2020; ICTV, 2020)

Figura 1 – Representação esquemática do SARS-CoV-2



Fonte: adaptado de Li e demais autores (2020).⁵

Nota: (A) Estrutura do vírion e (B) organização do RNA genômico.

Replicação e Morfogênese Viral

A replicação dos coronavírus inicia-se na etapa de adsorção, quando a região RBD da subunidade S1 da glicoproteína viral S interage com receptores de membrana da célula hospedeira. (FEHR; PERLMAN, 2015) A especificidade entre a região RBD da glicoproteína S

⁵ Design gráfico: Wagner Nagib.

e os receptores celulares é variável entre as espécies de coronavírus: alguns utilizam-se do Receptor Aminopeptidase (APN); já o MERS-CoV, interage com o Receptor Dipeptidil Peptidase (DPP4) celular, enquanto o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 ligam-se ao receptor ACE2. Notavelmente, a região RBD da glicoproteína S de SARS-CoV-2 possui uma afinidade entre 10 e 20 vezes maior com o receptor ACE2 que a de SARS-CoV (WRAPP et al., 2020), o que pode contribuir para a maior disseminação de SARS-CoV-2 quando comparado à SARS-CoV. A eficiência da ligação entre o vírus e os receptores celulares determina a susceptibilidade das diferentes espécies de hospedeiro à infecção (refs), assim como define o tropismo viral a nível celular e tecidual. (HOFFMANN et al., 2020; HOFMANN et al., 2005; HULSWIT; DE HAAN; BOSCH, 2016) Em humanos, o receptor ACE2 é amplamente expresso em células epiteliais dos alvéolos pulmonares, em enterócitos do intestino delgado, em células endoteliais venosas e arteriais (HAMMING et al., 2004) e em células da mucosa oral (XU et al., 2020), o que embasa o entendimento sobre aspectos da patogênese dos referidos vírus, assim como sobre as diferenças individuais de susceptibilidade à infecção, como aquelas resultantes de polimorfismos de ACE2. (DEVAUX et al., 2020) Adicionalmente, estudos clínicos demonstram que diabéticos e hipertensos possuem maior risco de desenvolver COVID-19 severa (GUAN; ZHONG, 2020); acredita-se que essa predisposição está relacionada à maior expressão de ACE2 causada por essas comorbidades e/ou pelo tratamento com inibidores de ACE. (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020)

Após a adsorção da partícula viral à célula-alvo, ocorre a clivagem da glicoproteína S de SARS-CoV-2, entre as subunidades S1 e S2, através da ação de proteases celulares; etapa crucial para entrada do vírus na célula. Isso porque, com a proteólise, há exposição do peptídeo de fusão, que mediará a fusão do envelope viral com a membrana celular (Figura 2). (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012) Existem várias proteases celulares que podem

atuar sobre as proteínas virais; especificidade que varia entre os coronavírus e que impacta diretamente no tropismo e disseminação viral. Tanto SARS-CoV quanto SARS-CoV-2 são suscetíveis à ação da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2) (HOFFMANN et al., 2020) Ambos os vírus podem ainda ser clivados por catepsinas lisossomais; propriedade que lhes possibilita entrar, alternativamente, através da via endocítica. (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020; TANG et al., 2020) Notavelmente, a glicoproteína S de SARS-CoV-2, mas não de SARS-CoV, também pode sofrer ação proteolítica de furinas; esse assunto voltará a ser explorado mais adiante.

Posteriormente, ocorre o desnudamento do RNA, etapa em que o material genético do vírus é liberado no citoplasma da célula. (FEHR; PERLMAN, 2015) Como o genoma dos coronavírus consiste em uma molécula de RNA de polaridade positiva, pode ser imediatamente transcrito pela maquinaria celular, iniciando-se pelas ORF1a e ORF1b, que codificam para as poliproteínas pp1a e pp1ab. Estas são subsequentemente clivadas em Proteínas Não Estruturais (NSPs), que compreendem proteases e enzimas do complexo replicase-transcriptase, como a RNA-polimerase RNA dependente, o domínio da RNA helicase e a exoribonuclease. (FEHR; PERLMAN, 2015) A montagem desse complexo cria um ambiente favorável à síntese de RNA viral, que é então iniciada para gerar tanto RNA genômico, posteriormente utilizado na montagem de novas partículas virais, quanto RNA subgenômico, que atua como mRNA, ou seja, como molde para tradução de proteínas estruturais e genes acessórios. (FEHR; PERLMAN, 2015) Tendo em vista o papel central do complexo de replicação viral para a geração de novas partículas e, portanto, para a propagação da infecção viral no hospedeiro, foi proposto o uso da droga “remdesivir” no tratamento da COVID-19, a qual demonstrou, *in vitro*, ter ação inibitória sobre a RdRp (GORDON et al., 2020), embora os

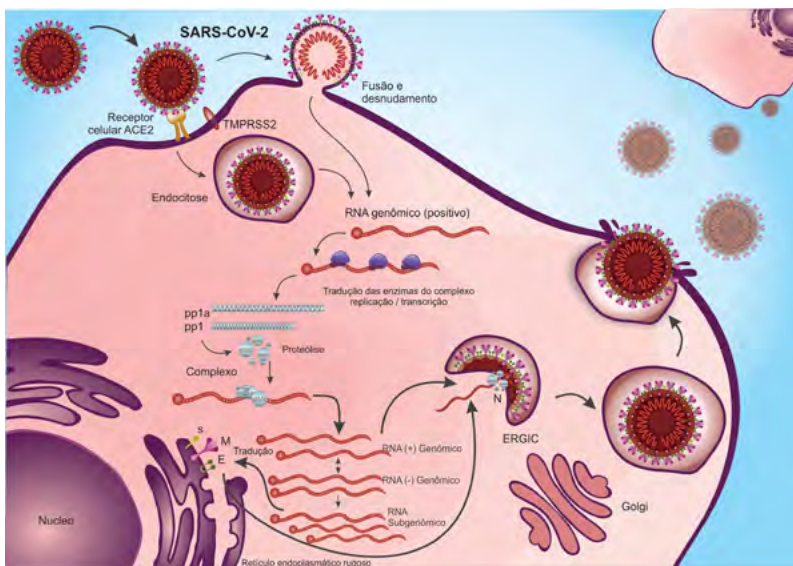
resultados sobre sua eficácia clínica e o esquema posológico ainda necessitem investigação. (GREIN et al., 2020; WANG et al., 2020)

Os RNA subgenômicos virais são traduzidos nas proteínas estruturais M, E e S no retículo endoplasmático rugoso, e seguem para o Compartimento Intermediário Retículo Endoplasmático-Golgi (Ergic), sendo encaminhadas para a via secretória. (FEHR; PERLMAN, 2015) Durante essa etapa, os domínios S1 e S2 da proteína S de determinados coronavírus, como o SARS-CoV-2, podem ser pré-ativados proteoliticamente por furinas, serina-proteases presentes no ambiente trans-Golgi as quais possuem afinidade por sítios polibásicos. Nem todos os coronavírus possuem sítios polibásicos: está ausente em SARS-CoV, enquanto a inserção de quatro aminoácidos na proteína S de SARS-CoV-2 conferiu-lhe essa propriedade. (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020; WANG et al., 2020) Os vírions da progênie de SARS-CoV-2 contendo proteína S “pré-ativada” possuem uma maior capacidade de mediar a fusão célula-célula – formação de sincícios –, favorecendo a disseminação viral, já que, através desse mecanismo, os vírus podem evadir à ação do sistema imune do hospedeiro. (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020) Esse mecanismo tem sido apontado como um dos fatores relacionados à patogenicidade de SARS-CoV-2. Intrigantemente, mutações no sítio polibásico de SARS-CoV-2 resultaram em entrada reduzida desse vírus em células pulmonares humanas (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020), o que pode subsidiar estratégias para o desenvolvimento de futuras terapias contra a COVID-19. Contudo, Estudos prévios com outros coronavírus, em que mutações sítio-dirigidas foram introduzidas para gerar vírus com sítios polibásicos “não cliváveis”, demonstraram que a progênie permanecia infecciosa, ou seja, a ausência de pré-clivagem da proteína S não tinha influência sobre a fusão vírus-célula. (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012)

Na sequência, ocorre a montagem dos vírions maduros, através da associação da proteína N ao RNA e brotamento do Ergic

juntamente com as proteínas estruturais. Os vírions são posteriormente transportados para a superfície celular, onde ocorre a liberação das partículas virais por exocitose. (FEHR; PERLMAN, 2015)

Figura 2 – Representação esquemática da replicação e morfogênese dos coronavírus⁶



Fonte: elaborada pelas autoras.⁷

- 6 O SARS-CoV-2 liga-se ao receptor ACE2 da célula-alvo, o que permite a fusão da membrana plasmática com o envelope viral e desnudamento do RNA genômico. Alternativamente, o vírus pode entrar na célula via endocitose. As poliproteínas pp1a e pp1b são então traduzidas e clivadas, havendo formação do complexo replicase-transcriptase e favorecimento da síntese dos RNAs genômico e subgenômico virais. As proteínas estruturais M, E e S são traduzidas e seguem para o ERGIC, onde, juntamente com o RNA genômico associado à proteína N, vão formar vírions maduros que serão excitados.
- 7 Design gráfico de Wagner Nagib.

Transmissão

Em relação aos primeiros casos de COVID-19 em humanos, suspeita-se que o contato direto com animais hospedeiros intermediários ou o consumo de animais selvagens tenham sido a principal via de transmissão de SARS-CoV-2. (CORMAN et al., 2018; ZHANG; HOLMES, 2020) No entanto, a(s) fonte(s) e rotas de transmissão do SARS-CoV-2 entre hospedeiros primários, intermediários e o homem ainda apresentam lacunas.

SARS-CoV-2 (um *air-borne virus*) é transmitido primariamente de uma pessoa infectada – seja sintomática, pré-sintomática ou assintomática – a outra, através de partículas virais contidas em gotículas orais ou nasais, expelidas durante espirros, tosse ou fala. (ARONS et al., 2020; CORMAN et al., 2018; GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020) As partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo, dependendo de vários fatores como confinamento do ambiente, umidade relativa do ar e carga viral, ou se depositarem em superfícies que estejam no entorno, como pisos e objetos. No caso de partículas virais suspensas, a contaminação se dá pela inalação e, no caso das partículas depositadas, através de manuseio das superfícies contaminadas e posterior contato com os olhos e a boca. Estudos em laboratório mostram que partículas de SARS-CoV-2 podem se manter viáveis por períodos que variam de minutos a horas, dependendo do tipo de superfície e da carga viral depositada sobre elas. (VAN DOREMALEN et al., 2020)

A possível transmissão fecal também tem sido discutida devido à alta carga de RNA de SARS-CoV-2 detectada por RT-PCR nas fezes de pacientes, inclusive por tempos excedentes ao período de viremia em amostras coletadas a partir do trato respiratório. (DING; LIANG, 2020) No entanto, partículas virais infecciosas não foram isoladas a partir deste tipo de amostras e, portanto, esta via de transmissão não está estabelecida. (WÖLFEL et al., 2020)

Considerações finais

Aproximadamente 75% das doenças infecciosas emergentes que afetam humanos são de origem animal e em torno de 60% de todos os patógenos humanos são zoonóticos. “Zoonose” é um termo que designa as infecções transmitidas ao homem através dos animais. Embora ainda existam lacunas quanto à origem evolutiva do SARS-CoV-2, estudos de evolução molecular demonstraram a origem e dispersão viral a partir de animais reservatórios. A plasticidade genética do genoma do SARS-CoV-2 permitiu sua adaptação a diferentes hospedeiros e rápida dispersão global. O acúmulo de mutações no genoma culminou no desenvolvimento de estratégias de escape da resposta imune do hospedeiro, no aumento do *fitness* viral e capacidade de infectar uma miríade de células alvo em diferentes órgãos/tecidos. A detecção de partículas virais em diferentes amostras de tecidos *ex vivo* tem sido um desafio na compreensão da patogênese da COVID-19 e nos mecanismos de transmissão viral.

Referências

- AHN, M. *et al.* Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: Implications for inflammasome sensing. *Scientific Reports*, London, v. 6, p. 2016. DOI: 10.1038/srep21722. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep21722>. Acesso em: 19 maio 2020.
- ANDERSEN, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, New York, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>. Acesso em: 5 jun. 2020.
- ARONS, M. M. *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 22, p. 2081-2090, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2008457. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008457>. Acesso em: 30 jul. 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, New York, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1719902>. Acesso em: 30 jul. 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25681. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25681>. Acesso em: 30 jul. 2020

CHU, H. *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa410. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa410/5818134>. Acesso em: 4 maio 2020.

CORMAN, V. M. *et al.* Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, New York, v. 100, p. 163-188, 2018. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010>. Acesso em: 8 maio 2020.

DENISON, M. R. *et al.* Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biology*, Philadelphia, v. 8, n. 2, p. 215-218, 2011. DOI: 10.4161/rna.8.2.15013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/rna.8.2.15013>. Acesso em: 8 maio 2020.

DENNEHY, J. J. Evolutionary ecology of virus emergence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 1389, n. 1, p. 124-146, 2017. DOI: 10.1111/nyas.13304. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nyas.13304>. Acesso em: 30 jul. 2020.

DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J.-M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Taipé, v. 53, n. 3, p. 425-435, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301092>. Acesso em: 6 jul. 2020.

DING, S.; LIANG, T. J. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 159, n. 1, p. 53-61, 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.052.

Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30571-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30571-0/fulltext). Acesso em: 30 jul. 2020.

DOLAN, P. T.; WHITFIELD, Z. J.; ANDINO, R. Mechanisms and Concepts in RNA Virus Population Dynamics and Evolution. *Annual Review of Virology*, Palo Alto, CA, v. 5, n. 1, p. 69-92, 2018. DOI: 10.1146/annurev-virology-101416-041718.

Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-101416-041718>. Acesso em: 30 jul. 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, Kidlington, v. 8, n. 4, p. e21, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext). Acesso em: 30 jul. 2020.

FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: MAIER, H. J.; BICKERTON, E.; BRITTON, P. (ed.). *Coronaviruses: methods and protocols*. New York : Humana Press : Springer, 2015. p. 1-23.

GANDHI, M.; YOKOE, D. S.; HAVLIR, D. V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control COVID-19. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 22, p. 2158-2160, 2020. DOI: 10.1056/nejme2009758.

Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejme2009758>. Acesso em: 30 jul. 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, London, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>. Acesso em: 4 maio 2020.

GORDON, C. J. *et al.* The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNAdependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of Biological Chemistry*, Baltimore, v. 295, n. 15, p. 4773-4779, 2020. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/early/2020/02/24/jbc.AC120.013056>. Acesso em: 30 jul. 2020.

GREIN, J. *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 24, p. 2327-2336, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2007016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>. Acesso em: 30 jul. 2020.

GUAN, W. J.; ZHONG, N. S. Clinical Characteristics of COVID-19 in China. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 19, p. 1861-1862, 2020.

DOI: 10.1056/NEJMc2005203. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005203>. Acesso em: 30 jul. 2020.

GUAN, Y. *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*, New York, v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003. DOI: 10.1126/science.1087139. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/302/5643/276>. Acesso em: 8 maio 2020.

HAHN, C. S. *et al.* Western equine encephalitis virus is a recombinant virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 85, n. 16, p. 5997-6001, 1988. DOI: 10.1073/pnas.85.16.5997. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/85/16/5997>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, London, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004. DOI: 10.1002/path.1570. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HEALD-SARGENT, T., GALLAGHER, T. Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. *Viruses*, Basel, v. 4, n. 4, p. 557-580, 2012. DOI: 10.3390/v4040557. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/4/4/557>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HELMY, Y. A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020. DOI: 10.3390/JCM9041225. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1225>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>. Acesso em: 4 maio 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, Cambridge, v. 78, n. 4, p. 779-784, 2020. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276520302641>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HOFMANN, H. *et al.* Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 102, n. 22, p. 7988-7993, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0409465102. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/102/22/7988>. Acesso em: 30 jul. 2020.

HULSWIT, R. J. G.; DE HAAN, C. A. M.; BOSCH, B. J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Advances in Virus Research*, New York, v. 96, p. 29-57, 2016. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300434?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jul. 2020.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES - ICTV. *Coronaviridae*. [S. l.], 2011. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae. Acesso em: 10 maio 2020.

LAU, S. K. P. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 102, n. 39, p. 14040-14045, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0506735102. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/102/39/14040>. Acesso em: 8 maio 2020.

LI, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, London, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003. DOI: 10.1038/nature02145. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature02145>. Acesso em: 6 maio 2020.

LI, W. *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, New York, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005. DOI: 10.1126/science.1118391. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/310/5748/676.pdf-extract>. Acesso em: 8 maio 2020.

LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, [Xi'an], v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>. Acesso em: 30 jul. 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Disponível em: <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2820%2930251-8.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2020.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Society of Pathologists*, Kuala Lumpur, v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020. Disponível em: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2020.

MATRICARDI, P. M.; DAL NEGRO, R. W.; NISINI, R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, Copenhagen, v. 31, n. 5, p. 454-470, 2020. DOI: 10.1111/pai.13271. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/pai.13271>. Acesso em: 30 jul. 2020

MENACHERY, V. D.; GRAHAM, R. L.; BARIC, R. S. Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Current Opinion in Virology*, Amsterdam, v. 23, p. 1-7, 2017. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.01.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625716301341>. Acesso em: 29 ago. 2019.

ROSSI, S. L. *et al.* Did Zika Virus Mutate to Cause Severe Outbreaks? *Trends in Microbiology*, Cambridge, v. 26, n. 10, p. 877-885, 2018. DOI: 10.1016/j.tim.2018.05.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X18301112>. Acesso em: 30 jul. 2020.

SHANG, J. *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2003138117. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/117/21/11727>. Acesso em: 30 jul. 2020.

TANG, T. *et al.* Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*, v. 178, p. 1-16, 2020. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104792. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354220302060>. Acesso em: 01 set. 2020.

TU, C. *et al.* Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 10, n. 12, p. 2244-2248, 2004. DOI: 10.3201/eid1012.040520. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/12/04-0520_article. Acesso em: 8 maio 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>. Acesso em: 30 jul. 2020.

WALLS, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622>. Acesso em: 8 maio 2020.

WANG, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext). Acesso em: 30 jul. 2020.

WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465-469, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>. Acesso em: 18 maio 2020.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, New York, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260>. Acesso em: 30 jul. 2020.

XU, H. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, London, v. 12, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>. Acesso em: 30 jul. 2020

ZHANG, Y. Z.; HOLMES, E. C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 223-227, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.035. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420303287?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jul. 2020

ZHOU, P. *et al.* Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 113, n. 10, p. 2696-2701, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1518240113. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/early/2016/02/17/1518240113/tab-article-info>. Acesso em: 28 ago. 2019.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 5 jun. 2020.