



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MATHEUS GABRIEL MOURA GOMES

**Mecanismos de invasão, replicação e tratamentos contra a covid-19: Uma  
revisão da literatura**

Maceió- AL  
2024

MATHEUS GABRIEL MOURA GOMES

**Mecanismos de invasão, replicação e tratamentos contra a covid-19: Uma  
revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do curso de farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof Dr José Rui Machado Reys

Maceió – AL  
2024

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

G633m Gomes, Matheus Gabriel Moura.  
Mecanismos de invasão, replicação e tratamentos contra a covid-19 :  
uma revisão de literatura / Matheus Gabriel Moura Gomes. – 2024.  
51 f. : il. color.

Orientador: José Rui Machado Reys.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –  
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.  
Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 44-51.

1. Covid-19 (Pandemia). 2. Infecção pelo SARS-CoV-2. 3. Vacinas  
contra a covid-19. 4. Medicamentos. I. Título.

CDU: 615.371 : 578.834

MATHEUS GABRIEL MOURA GOMES

**Mecanismos de invasão, replicação e tratamentos contra a covid-19: Uma  
revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
corpo docente do curso de farmácia da  
Universidade Federal de Alagoas como requisito  
parcial para obtenção do título de Farmacêutico.

Monografia defendida e aprovada em 26/09/2024.

Documento assinado digitalmente  
 JOSE RUI MACHADO REYS  
Data: 30/09/2024 14:58:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof Dr José Rui Machado Reys – ICF/UFAL (Orientador)**

**Banca Examinadora:**

Documento assinado digitalmente  
 EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO  
Data: 30/09/2024 08:11:00-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Êurica Adélia Nogueira Ribeiro**

Documento assinado digitalmente  
 MARIA ALINE BARROS FIDELIS DE MOURA  
Data: 26/09/2024 16:54:00-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Maria Aline Barros Fidelis De Moura**

A Deus que me forneceu força e direcionamento. À minha família e minha namorada por todo apoio, carinho e amor em todos os momentos da minha vida. Ao meu orientador que me forneceu suporte durante esta trajetória.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por ter me fornecido força, direcionamento e determinação em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, **Nivaldo** e **Kácia** por estarem sempre ao meu lado, me dando apoio e amor, por confiarem em meu potencial e na minha capacidade.

À minha amiga e namorada, **Débora**, que esteve comigo desde o início da graduação, partilhou de diversos momentos e conquistas, sempre minha incentivadora constante e que com seu amor, nunca permitiu que eu desanimasse.

Aos meus amigos da graduação, em especial **Roberto** e **Dayná** com quem compartilhei momentos de sofrimento, descontração e conquistas.

Ao meu orientador, prof. Dr. **José Rui**, que me fez ter uma maior admiração pela química medicinal e uma nova percepção sobre a sua importância.

A todos aqueles que direta ou indiretamente fizeram esta caminhada o mais leve possível.

*“Não adentre a boa noite apenas com ternura, a velhice  
queima e clama ao cair do dia. Fúria, fúria contra a luz  
que já não fulgura. Embora os sábios, no fim da vida,  
saibam que é a treva que perdura, pois, suas palavras  
não mais capturam a centelha tardia”.*

*(Interstelar)*

## RESUMO

A Covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, é uma doença respiratória que emergiu no final de 2019 e se tornou uma pandemia global. Os impactos da pandemia foram profundos, afetando não apenas a saúde pública, mas também a economia global, a educação e a vida cotidiana. O colapso dos sistemas de saúde em várias regiões destacou a importância da capacidade de resposta e preparação para emergências. A pesquisa científica desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento de vacinas, com vários países buscando acelerar os processos de aprovação e distribuição para conter a disseminação do vírus. As variantes do SARS-CoV-2 também trouxeram desafios adicionais para o controle da pandemia. A colaboração internacional se tornou crucial, evidenciando a interconectividade global e a necessidade de solidariedade. Com base nisso, o objetivo deste trabalho foi detalhar os mecanismos de infecção utilizados pelo SARS-CoV-2, apresentando dados relacionados às vacinas e medicamentos que buscam combater a covid-19. Este trabalho foi elaborado a partir de pesquisas feitas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Nature, New England Journal Of Medicine, NCBI e The Lancet. Foram utilizadas como palavras-chaves: Covid-19, SARS-CoV-2, pandemia, mecanismos, vacinas, medicamentos e suas correspondentes em inglês. Esta pesquisa foi realizada entre o mês de janeiro e dezembro do ano de 2023. Na pesquisa foram aceitos artigos em todos os idiomas, sem predileção por ano de publicação. As vacinas e medicamentos utilizados nesta revisão de literatura foram escolhidos com base na aprovação fornecida pela ANVISA para uso nacional. Foram analisados dados referentes a 5 imunizantes: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty (bivalente), CoronaVac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) e ChAdOx1 (Oxford e AstraZeneca). Em relação aos medicamentos, 6 opções foram analisadas: remdesivir, sotrovimabe, baricitinibe, paxlovid, molnupiravir e tocilizumabe. Diante de dados do Ministério da Saúde, pode-se concluir que a vacina da Pfizer demonstrou o maior percentual de proteção com valores entre 80 e 90 % de eficácia, evidenciando que as vacinas são de fundamental importância para combate a covid-19.

Palavras-chave: Covid-19, SARS-CoV-2, Mecanismo, Vacina e Medicamentos.

## ABSTRACT

Covid-19, caused by the coronavirus SARS-CoV-2, is a respiratory disease that emerged in late 2019 and became a global pandemic. The impacts of the pandemic have been profound, affecting not only public health but also the global economy, education and everyday life. The collapse of healthcare systems in several regions has highlighted the importance of emergency response and preparedness. Scientific research has played a key role in vaccine development, with several countries seeking to speed up approval and distribution processes to curb the spread of the virus. SARS-CoV-2 variants have also brought additional challenges to controlling the pandemic. International collaboration has become crucial, highlighting global interconnectivity and the need for solidarity. Based on this, the objective of this work was to detail the infection mechanisms used by SARS-CoV-2, presenting data related to vaccines and medicines that seek to combat Covid-19. This work was prepared based on research carried out in the following databases: PubMed, Nature, New England Journal Of Medicine, NCBI e The Lancet.. The following keywords were used: Covid-19, SARS-CoV-2, pandemic, mechanisms, vaccines, medicines and their English counterparts. This research was carried out between January and december of the year 2023. In the research, articles were accepted in all languages, with no preference for year of publication. The vaccines and medicines used in this literature review were chosen based on the approval provided by ANVISA for national use. Data relating to 5 immunizers approved in Brazil were analyzed: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty (bivalent), CoronaVac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) and ChAdOx1 (Oxford and AstraZeneca). Regarding medications, 5 options were analyzed: remdesivir, sotrovimab, baricitinib, paxlovid, molnupiravir and tocilizumab. Given the results found, it can be concluded that vaccines and medicines are extremely important for combating Covid-19 and showed a high degree of effectiveness.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, Mechanism, Vaccine e Drugs.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Organização genômica do Sars-CoV-2 .....	22
Figura 2 – Estruturas e conformações da proteína S .....	24
Figura 3 – Estrutura da proteína E .....	25
Figura 4 – Estrutura da proteína M .....	26
Figura 5 – Estrutura da proteína N .....	27
Figura 6 – Efeitos do Sars-CoV-2 na ECA-2.....	29
Figura 7 – Mecanismo de entrada do Sars-CoV-2 na célula .....	30
Figura 8 – Tipos de vacinas usadas contra a covid-19 .....	31
Figura 9 – Mutações sofridas pelo Sars-CoV-2 .....	32
Figura 10 – Mecanismo de ação da Comirnaty .....	33
Figura 11 – Mecanismo de reconhecimento viral.....	35
Figura 12 – Mecanismo de ação da Ad26.COV2.S. ....	37
Figura 13 – Estrutura química do Baricitinibe .....	39
Figura 14 – Estrutura química do Molnupiravir e seus análogos .....	40
Figura 15 – Mecanismo de ação do Paxlovid .....	41
Figura 16 – Mecanismo de ação do Remdesivir .....	43
Figura 17 – Interação entre o Sotrovimabe e a proteína spike .....	44
Figura 18 – Mecanismo de ação do Tocilizumabe .....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 - Enzima conversora de angiotensina humana 2  
AGT - Angiotensinogênio  
ANG I – Angiotensina I  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
CDC – Centro de controle de doenças  
COVID-19 – Coronavirus disease 19  
CoVs - Coronavírus  
CYP3A - Citocromo 3A  
ECA - Enzima conversora da angiotensina  
ER - Retículo endoplasmático  
IL – Interleucinas  
JAK - Janus quinases  
MERS-CoV - Middle East respiratory syndrome coronavirus  
nAbs - Anticorpos neutralizantes  
NHC -  $\beta$ -d-N4-hidroxicitidina-5'-isopropil éster  
NSPs - Proteínas não estruturais  
NTD - Domínio amino-terminal  
OMS – Organização mundial da saúde  
ORFs – Quadros de leituras abertas  
PCR - Reação em cadeia da polimerase  
PD - Domínio peptidase  
PF - Peptídeo de fusão  
RBD - Domínio de ligação ao receptor  
RdRp - Enzima RNA-dependente RNA polimerase  
SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavírus 2  
SIM-P - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica  
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
TMPRSS2 – Protease transmembranar do tipo 2  
TNF - Fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
1.1 Objetivo geral .....	13
1.2 Objetivos específicos .....	13
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 A pandemia causada pelo SARS-CoV-2.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 Sintomas da covid-19 .....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Diagnóstico da Covid-19 .....</b>	<b>18</b>
<b>4.4 Estrutura genômica do SARS-CoV-2.....</b>	<b>18</b>
<b>4.5 Proteínas estruturais do SARS-CoV-2 .....</b>	<b>19</b>
4.5.1 Proteína S .....	19
4.5.2 Proteína E .....	21
4.5.3 Proteína M.....	23
4.5.4 Proteína N.....	24
<b>4.6 Mecanismo de ação do SARS-CoV-2 .....</b>	<b>25</b>
4.6.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona e ECA-2 .....	25
4.6.2 Mecanismo de entrada e replicação viral .....	26
<b>4.7 Vacinas.....</b>	<b>28</b>
4.7.1 Comirnaty (Pfizer/Wyeth).....	29
4.7.2 CoronaVac (Butantan) .....	31
4.7.3 ChAdOx1 (Oxford e AstraZeneca) .....	32
4.7.4 Janssen Vaccine (Janssen-Cilag).....	33
<b>4.8 Medicamentos.....</b>	<b>34</b>
4.8.1 Baricitinibe.....	35
4.8.2 Molnupiravir .....	36
4.8.3 Paxlovid .....	37

4.8.4 Remdesivir .....	39
4.8.5 Sotrovimabe .....	40
4.8.6 Tocilizumabe .....	41
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, localizada na República Popular da China, casos de pneumonia com causas desconhecidas foram alertados à organização mundial de saúde (OPAS, 2023). Na primeira semana de 2020, foi descoberto que o agente responsável pelos casos se tratava de um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. A doença atribuída a esse novo vírus foi nomeada de Covid-19 (Agência Brasil, 2020). Em fevereiro de 2020, no estado de São Paulo, foi confirmado o primeiro caso nacional da doença (G1, 2020). Até o final de janeiro de 2023, haviam sido relatados 671 milhões de casos confirmados e 6,84 milhões de mortes (Our World in Data, 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA com cadeia simples e positiva, possuindo um genoma que varia entre 27 e 32 kb. Possui a ECA2 como receptor de entrada para as células, realizando as interações que permitem a sua endocitose através de proteínas superficiais denominadas spike. Após a endocitose, o vírus utiliza a maquinaria celular do hospedeiro para produzir novas cópias e ao finalizar o processo é liberado para o exterior, podendo infectar novas células (YESUDHAS, *et al.* 2021).

Os principais sintomas da covid-19 incluem: tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia (BRASIL, Ministério da Saúde, 2021). O vírus pode ser transmitido através de gotículas respiratórias por espirros ou tosse, além do contato com superfícies e/ou objetos contaminados. O tempo de incubação varia entre 1 e 14 dias, com uma média de manifestação de sintomas entre o 5º e 6º dia após a infecção (BRASIL, Ministério da Saúde, 2021). O diagnóstico pode ser feito através de sintomas clínicos, testes rápidos ou sorologia (BRASIL, Ministério da Saúde, 2021).

Atualmente, existem duas grandes frentes de combate a covid-19: vacinas e medicamentos. As vacinas possuem a capacidade de 'treinar' o sistema imunológico para combater uma infecção caso haja contato com o patógeno. Já os medicamentos são utilizados após a instalação da doença, buscando tratar e devolver a qualidade de vida para o paciente (ANVISA, 2023).

## **2. OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo geral**

Demonstrar os mecanismos de replicação viral e tratamentos envolvidos na infecção pelo SARS-CoV-2.

### **1.2 Objetivos específicos**

1. Explicar os mecanismos de infecção e replicação do SARS-Cov-2;
2. Apresentar os tratamentos e mecanismos de ação de vacinas e medicamentos contra o SARS-CoV-2 aprovados pela ANVISA;

### **3. METODOLOGIA**

Este trabalho foi elaborado por meio de pesquisas realizadas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Nature, New England Journal Of Medicine, NCBI e The Lancet. Foram utilizadas como palavras-chaves: Covid-19, SARS-CoV-2, Mecanismo, Vacina e Medicamentos e suas respectivas correspondentes em inglês: Covid-19, SARS-CoV-2, Mechanism, Vaccine and Drugs. Esta busca foi realizada durante o mês de janeiro e dezembro do ano de 2023.

Na pesquisa foram aceitos artigos em todos os idiomas, sem predileção por ano de publicação, os quais foram selecionados após uma análise dos estudos, assim como uma análise prévia do título e do resumo, para seleção do mesmo de acordo com o tema principal deste trabalho.

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Artigos repetidos
- Discrepâncias e divergências ao objetivo do trabalho
- Artigos que abordavam como foco principal o tratamento de outra patologia diferente da covid-19

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, um vírus pertencente à família dos coronavírus, emergiu como um dos principais desafios globais no século XXI. A origem desse vírus remonta ao final de 2019, quando casos de uma nova pneumonia atípica foram detectados em Wuhan, na China. Pertencendo à subfamília Orthocoronavirinae, os coronavírus são conhecidos por sua alta capacidade de mutação e adaptação, permitindo-lhes saltar de animais para humanos. O SARS-CoV-2 compartilha semelhanças genéticas com outros coronavírus, como o SARS-CoV e o MERS-CoV, que causaram surtos anteriores, mas sua transmissibilidade mais eficiente e a capacidade de disseminação assintomática resultaram na rápida propagação da doença COVID-19. Todos os SARS-CoV-2 isolados de humanos até o momento estão intimamente relacionados geneticamente aos coronavírus isolados de populações de morcegos, especificamente morcegos do gênero *Rhinolophus*, encontrados na Ásia, África, Oriente Médio e Europa (OMS, 2020).

Os coronavírus (CoVs) são conhecidos por sua tradicional consideração como patógenos não letais para seres humanos, sendo responsáveis por aproximadamente 15% dos casos de resfriados comuns. Até o ano de 2019, pesquisadores identificaram seis espécies diferentes de CoV como causadoras de doenças em seres humanos. Quatro dessas espécies, 229E, NL63, OC43 e HKU1, são amplamente prevalentes e estão associadas a quadros leves de resfriados e infecções do trato respiratório superior em indivíduos imunocompetentes de todas as idades. No entanto, as outras duas espécies, conhecidas como severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) e Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), têm origem zoonótica e estão associadas a quadros graves e potencialmente fatais de insuficiência respiratória (LIMA *et al.* 2020)

Em 2003, o SARS-CoV causou um surto originário na China, com registro de 8.096 casos em 29 países e 774 mortes, resultando em uma taxa de letalidade de 9,5%. Já o MERS-CoV foi responsável por um surto ocorrido no Oriente Médio em 2012, com 2.494 casos registrados em 27 países e 858 mortes, apresentando uma taxa de letalidade de 34% (LIMA *et al.* 2020)

Em 31 de dezembro de 2019, a Comissão Nacional de Saúde da China relatou pela primeira vez casos de pneumonia com origens desconhecidas em Wuhan. Em 12 de janeiro de 2020, cinco genomas de SARS-CoV-2 foram isolados na cidade e, em 15 de janeiro do mesmo ano, o primeiro caso fatal em Wuhan foi notificado. A epidemia se espalhou rapidamente para outros países (PAGANI, I. 2020)

Em 20 de janeiro, foram relatadas infecções em profissionais da saúde, confirmando a transmissão entre humanos. No dia 24 de janeiro, o primeiro estudo clínico sobre a doença revelou que 21 dos 41 pacientes confirmados haviam tido contato com o mercado de frutos do mar de Wuhan. Em 30 de janeiro, a OMS declarou o surto de SARS-CoV-2 como uma emergência de saúde global, com a doença já disseminada em toda a China e em outros 50 países. Na mesma data, já eram conhecidos 42 genomas do vírus, e uma análise filogenética indicou que a primeira infecção em humanos ocorreu em novembro ou dezembro de 2019. (SOFI, M. 2020)

Em 20 de março de 2020, foi declarada a transmissão comunitária do novo coronavírus em todo o território brasileiro. Em abril de 2020, o Brasil era o segundo país das Américas em número de infectados com 60.888 casos e o 12º em número de óbitos com 3670 mortes (BURKI, T. 2020).

O fim da pandemia causada pela covid-19 foi declarada em maio de 2023, após um período superior a 3 anos desde o seu início. O anúncio foi feito pelo diretor geral da OMS, Tedros Adhanom (OPAS, 2023).

#### **4.2 Sintomas da covid-19**

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados, graves e críticos. Os casos assintomáticos são caracterizados por teste laboratorial positivo para covid-19 e ausência de sintomas. Nos casos moderados os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse e febre persistente, além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade. (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

Já os casos graves, considera-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave,

síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

Para crianças, os principais sintomas dos casos graves incluem taquipneia (maior ou igual a 70 rpm para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 rpm para crianças maiores que 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, dificuldade para se alimentar, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou SpO<sub>2</sub> <90-92% em repouso e ar ambiente, letargia, convulsões, dificuldade de alimentação/recusa alimentar (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

Em casos críticos, os principais sintomas são sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

Além dos sintomas respiratórios, a covid-19 tem sido frequentemente associada a manifestações mentais e neurológicas. Pacientes podem apresentar delírio, encefalopatia, agitação, acidente vascular cerebral, meningoencefalite, perda de olfato ou paladar, ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Surpreendentemente, algumas pessoas têm manifestações neurológicas mesmo na ausência de sintomas respiratórios (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

Outra complicação associada a covid-19, chamada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), foi relatada em crianças e adolescentes. Essa síndrome é caracterizada como uma condição tardia e exacerbada que ocorre após contato com o vírus. Embora seja mais comum em crianças, também foram identificados casos raros de apresentação clínica semelhante em adultos (BRASIL, Ministério da Saúde, 2023).

### **4.3 Diagnóstico da Covid-19**

O diagnóstico da COVID-19 envolve diversos métodos, cada um desempenhando um papel específico na detecção da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) é amplamente utilizada e considerada padrão-ouro. Este teste molecular detecta o material genético do vírus em amostras respiratórias, proporcionando alta sensibilidade e especificidade. Além do PCR, os testes rápidos de antígeno têm ganhado destaque, oferecendo resultados mais rápidos em comparação com os testes moleculares. Esses testes detectam proteínas específicas do vírus e são especialmente úteis em situações onde a rapidez na obtenção do resultado é essencial. Embora apresentem uma sensibilidade ligeiramente menor que a PCR, são valiosos em estratégias de triagem e em cenários onde a resposta rápida é fundamental (CDC, 2022)

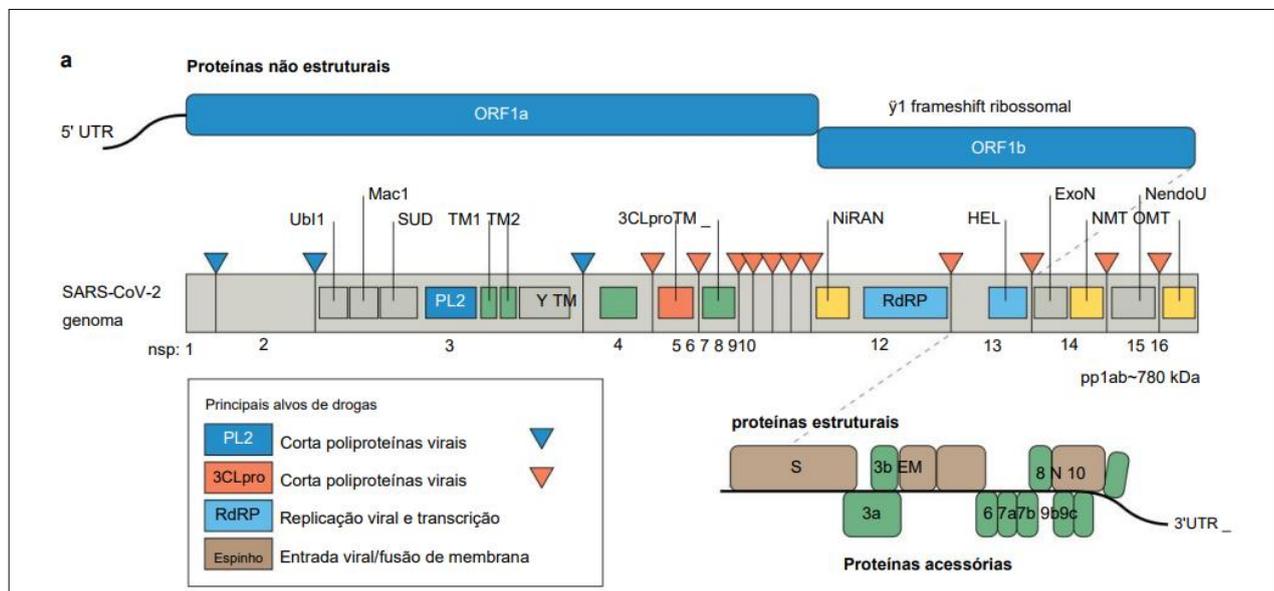
Outra abordagem diagnóstica importante é a sorologia, que detecta a presença de anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta à infecção. Esses testes podem ser úteis para identificar infecções passadas e avaliar a imunidade coletiva em uma população. No entanto, é importante considerar que a presença de anticorpos pode levar algum tempo para se manifestar após a infecção, limitando a eficácia desses testes em estágios iniciais da doença. Além dos métodos mencionados, avanços contínuos na pesquisa levaram a novas abordagens diagnósticas, como os testes de saliva e a utilização de inteligência artificial na interpretação de imagens de radiografia torácica (CDC, 2022).

### **4.4 Estrutura genômica do SARS-CoV-2**

O genoma do SARS-CoV-2 possui cerca de 30 kb de tamanho e contém 14 quadros de leitura aberta (ORFs), os quais codificam 29 proteínas virais diferentes. Na extremidade 5' do genoma, aproximadamente dois terços são responsáveis por codificar duas poliproteínas sobrepostas conhecidas como pp1a e pp1ab. Essas poliproteínas são posteriormente processadas por duas proteases virais, resultando na formação de 16 proteínas não estruturais (NSPs). Essas NSPs desempenham um papel essencial nos processos de replicação e transcrição viral, sendo fundamentais para a propagação eficiente do vírus no hospedeiro (YANG, H. 2021).

No terminal 3' do genoma viral, quatro ORFs são responsáveis por codificar um conjunto de proteínas estruturais essenciais para a montagem do vírion e para a supressão da resposta imune do hospedeiro. Essas proteínas estruturais incluem o nucleocapsídeo (N), a proteína spike (S), a proteína da membrana (M) e a proteína do envelope (E). Além dessas proteínas, uma série de genes acessórios, como ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8b, ORF9b e ORF14, estão situados entre os genes estruturais. As proteínas acessórias desempenham um papel na regulação da infecção viral, mas nem todas são incorporadas ao vírion, exceto as proteínas estruturais ORF3a e ORF7a (YANG, H. 2021). A figura 1 mostra a organização genômica do SARS-CoV-2.

**Figura 1 - Organização genômica do SARS-CoV-2**



Fonte: Yang H. *et al.* 2021.

Disponível em [www.nature.com/articles/s41579-021-00630-8](https://www.nature.com/articles/s41579-021-00630-8)

## 4.5 Proteínas estruturais do SARS-CoV-2

### 4.5.1 Proteína S

A proteína S é um homotrímero que se projeta do virion e cobre extensivamente a superfície viral, formando uma espécie de coroa. Essa proteína é fortemente glicosilada e pertence à família das proteínas de membrana tipo I, ficando ancorada na membrana viral. Ela desempenha um papel fundamental na fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada do vírus nas células. A proteína S do SARS-CoV-2 é composta por aproximadamente 1.200 resíduos e pode ser clivada em duas subunidades funcionais, conhecidas como S1 e S2, por uma protease

similar à furina. Essas subunidades são responsáveis por mediar a ligação do vírus às células hospedeiras e a fusão da membrana, respectivamente. Após a clivagem durante a entrada do vírus nas células hospedeiras, as subunidades S1 e S2 permanecem associadas por meio de interações não covalentes. A subunidade S1 contém um domínio de ligação ao receptor (RBD) e um domínio amino-terminal (N-terminal / NTD) (KIRTIPAL, N; KADAM, S; ARYA R. WANG, M. 2020).

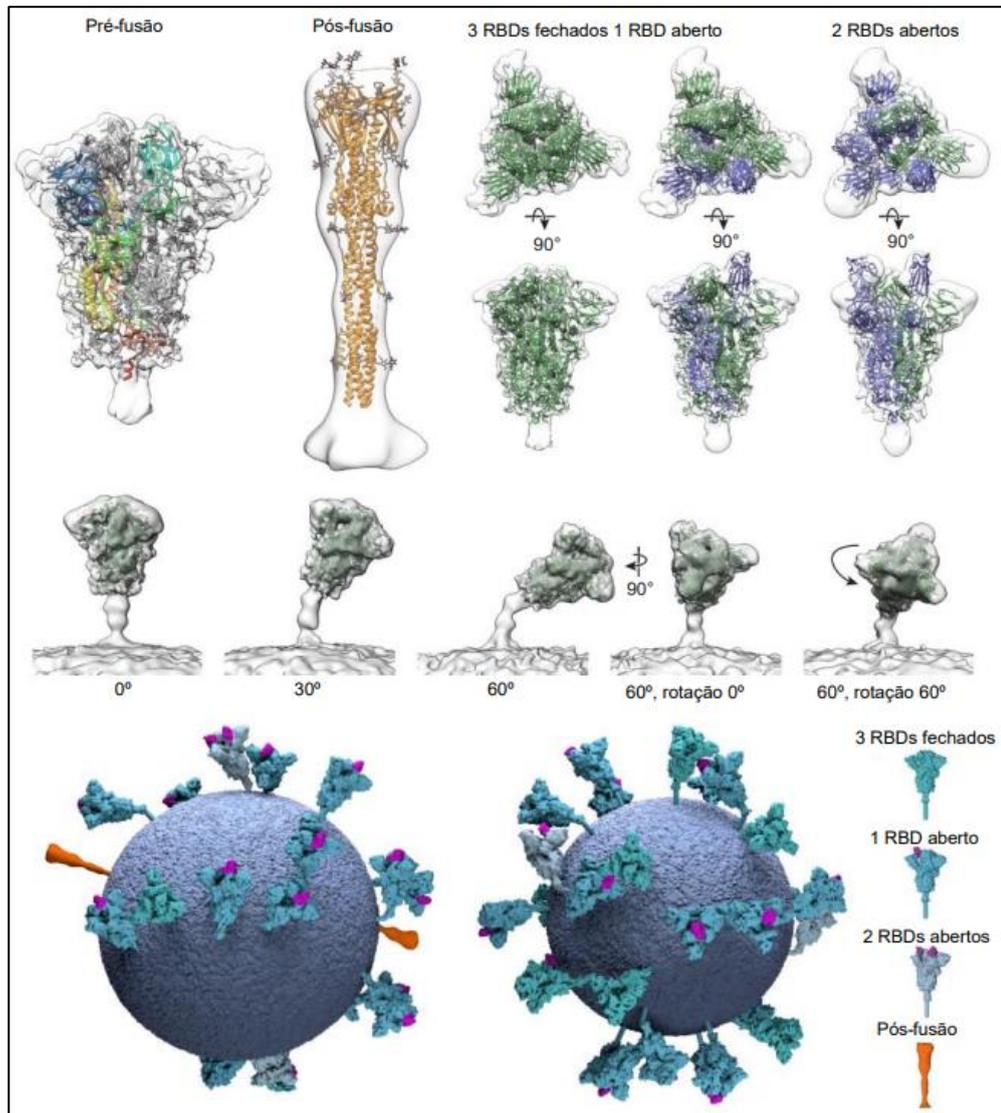
O RBD pode assumir dois estados conformacionais distintos: um estado fechado "para baixo" e um estado aberto "para cima". No estado "para baixo", os ângulos do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S estão próximos da cavidade central do trîmero, protegendo as regiões de ligação ao receptor. Em contraste, no estado "para cima", o RBD passa por um movimento conformacional semelhante a uma dobradiça, expondo suas regiões cruciais para reconhecer o receptor da enzima conversora de angiotensina humana 2 (ACE2) na membrana celular do hospedeiro. Este estado é considerado menos estável do que o estado "para baixo". Por sua vez, o domínio amino-terminal (NTD) da proteína S adota uma estrutura dobrada, contendo um bolso de ligação ao açúcar. O NTD tem a capacidade de reconhecer partes de açúcar na ligação inicial e desempenha um papel significativo na transição conformacional da proteína S (KIRTIPAL, N; KADAM, S; ARYA R. WANG, M. 2020).

A interação entre o receptor humano da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do SARS-CoV-2 resulta na estabilização da conformação "para cima" do RBD, permitindo a liberação da subunidade S1. Essa liberação é mediada pela clivagem proteolítica por enzimas hospedeiras, como a TMPRSS2 e catepsina B ou catepsina L. Posteriormente, as três hélices heptadicas HR1 da subunidade S2 formam interações com hélices HR2 emparelhadas, resultando em um feixe estável de seis hélices. Esse arranjo conformacional do feixe de hélice único aproxima as membranas das células virais e hospedeiras, facilitando a fusão subsequente das membranas. (KIRTIPAL, N; KADAM, S; ARYA R. WANG, M. 2020).

Dado o papel essencial da proteína S na infecção viral, ela se torna um alvo atrativo para a inibição por anticorpos neutralizantes (nAbs). A caracterização detalhada da estrutura da proteína S em nível atômico é crucial para o design racional de vacinas e para o desenvolvimento de terapias que visem bloquear a interação entre a proteína S e

o receptor celular, evitando, assim, a entrada do vírus nas células hospedeiras (KIRTIPAL, N; KADAM, S; ARYA R. WANG, M. 2020). A figura 2 mostra a estrutura da proteína S e seus estados conformacionais.

**Figura 2 - Estrutura e conformações da proteína S**



Fonte: Zunlong K. *et al.* 2020.

Disponível em: [www.nature.com/articles/s41586-020-2665-2](http://www.nature.com/articles/s41586-020-2665-2)

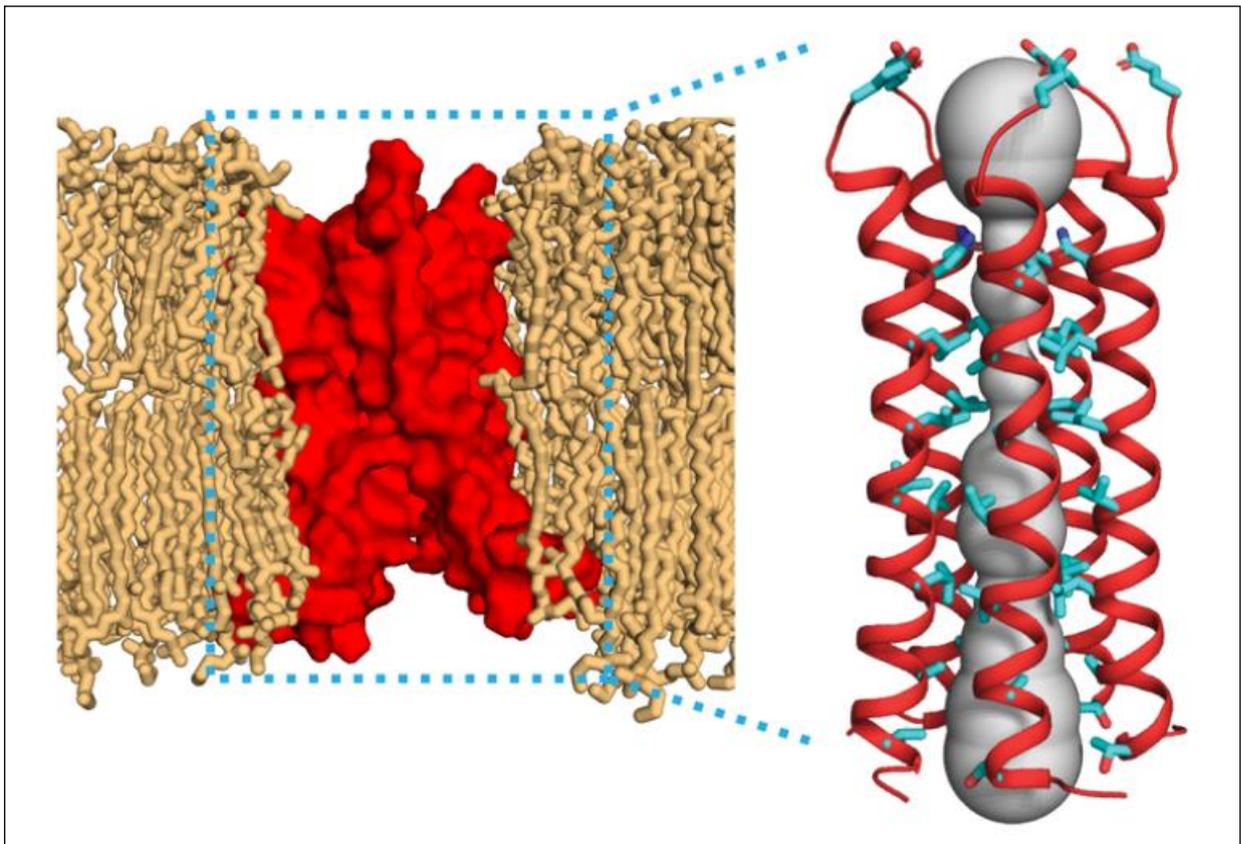
#### 4.5.2 Proteína E

Após a entrada de um coronavírus nas células hospedeiras, a proteína E desempenha um papel crucial na regulação da lise viral e na subsequente liberação do genoma viral. Estudos indicam que a proteína E está envolvida na montagem e brotamento viral, localizando-se no retículo endoplasmático (ER) e nas membranas do complexo de Golgi (ZHOU, S. 2023).

Além disso, foi comprovado que a proteína E participa da ativação do inflamassoma, uma complexa maquinaria do hospedeiro que desencadeia uma resposta inflamatória em resposta à infecção. Como a proteína E pode atuar como um canal iônico, o poro dentro da região transmembranar é predominantemente ocupado por resíduos hidrofóbicos, exceto na região do poro N-terminal. Devido a interações inter-helicoidais não específicas, o sítio de entrada do terminal N torna-se um alvo para inibidores que buscam bloquear a função da proteína E (ZHOU, S. 2023).

A proteína E está envolvida na regulação do bombeamento de íons de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para fora do retículo endoplasmático (RE). Esse bombeamento de  $\text{Ca}^{2+}$  pode levar à ativação do inflamassoma celular, aumentando assim a resposta antiviral do hospedeiro e desencadeando uma série de respostas imunológicas para combater a infecção pelo vírus (ZHOU, S. 2023). A figura 3 mostra a estrutura da proteína E.

**Figura 3 – Estrutura da proteína E**



Fonte: MIT, 2020.

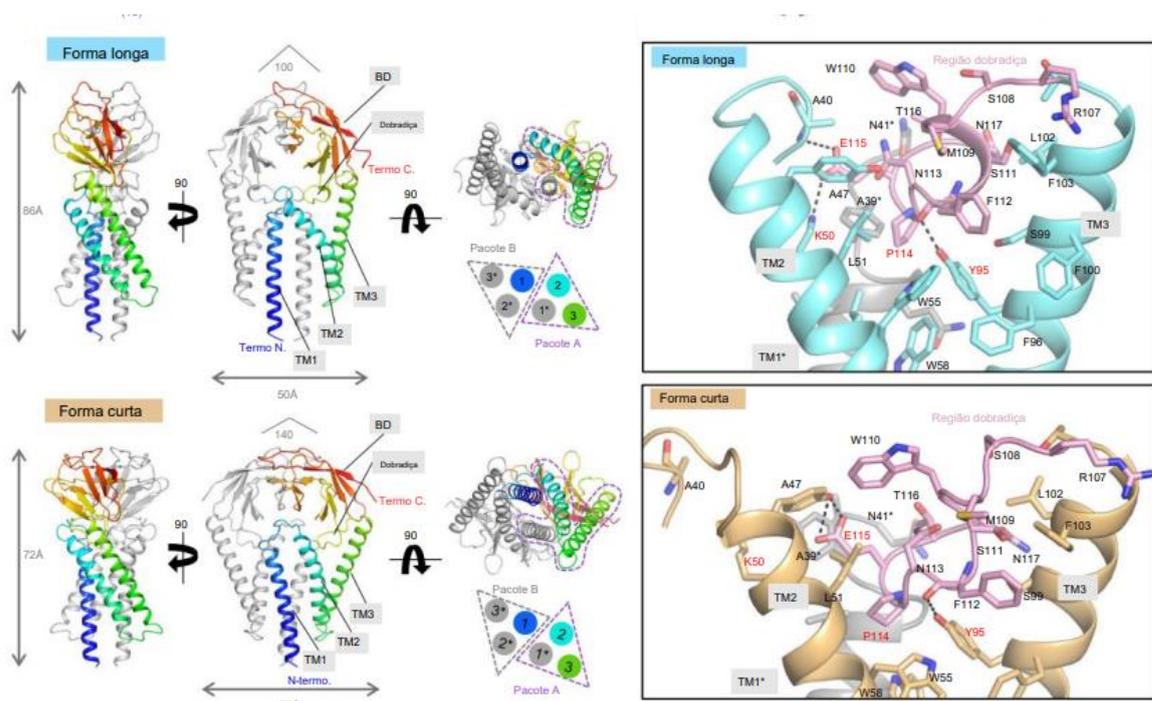
Disponível em: [news.mit.edu/2020/chemists-discover-structure-key-coronavirus-protein-1112](https://news.mit.edu/2020/chemists-discover-structure-key-coronavirus-protein-1112)

### 4.5.3 Proteína M

A proteína M do coronavírus desempenha um papel fundamental na montagem dos virions, interagindo com outras moléculas de proteína M, bem como com as outras três proteínas estruturais: proteína do envelope (E), spike (S) e nucleocapsídeo (N). O gene responsável por codificar a proteína M está localizado na extremidade 3' do genoma do RNA viral de sentido positivo, juntamente com os genes para as outras proteínas estruturais e várias proteínas acessórias específicas do vírus. A principal função da proteína M é organizar a montagem de novos virions, contribuindo para a formação do envelope viral e determinando a forma e a morfologia do vírus. Moléculas individuais de proteína M interagem entre si para formar o envelope viral e podem também ser responsáveis por excluir proteínas da célula hospedeira da membrana viral (ZHANG, Z; WONG, N. 2022).

Compreender a função e a estrutura da proteína M é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e vacinas, uma vez que essa proteína desempenha um papel crucial na montagem e na liberação de partículas virais. Apesar de sua importância crítica para a montagem do vírus, o papel preciso da proteína M neste processo permanece em grande parte desconhecido (ZHANG, Z; WONG, N. 2022). A figura 4 mostra a estrutura da proteína M.

Figura 4 – Estrutura da proteína M



Fonte: Zhikuan *et al.* 2022.

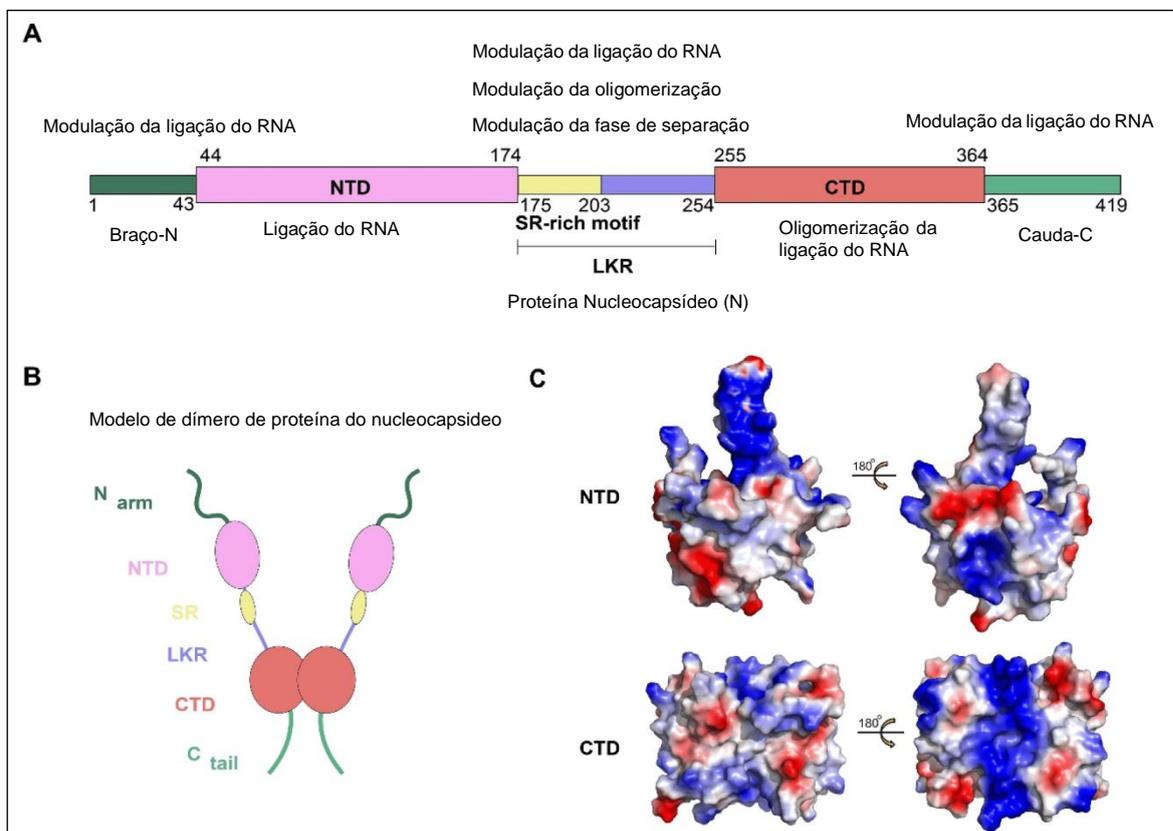
Disponível em: [www.nature.com/articles/s41467-022-32019-3](http://www.nature.com/articles/s41467-022-32019-3)

#### 4.5.4 Proteína N

A proteína N é uma das principais proteínas estruturais presentes no virion do SARS-CoV-2. Ela desempenha um papel crucial ao proteger o genoma de RNA viral e empacotá-lo em um complexo de ribonucleoproteína. Além de sua função na montagem do virion, as proteínas N do SARS-CoV-2 desempenham diversas outras funções importantes. Elas estão envolvidas na transcrição e replicação do RNAm viral, participam na organização do citoesquelético e têm um papel relevante na regulação imunológica (CHENG, Y. 2023).

A proteína N foi identificada como um neutralizador das respostas antivirais mediadas pelo RNAi do hospedeiro, graças à sua atividade de ligação ao RNA, atuando como um inibidor viral por meio do silenciamento de RNA. Além disso, a proteína N tem a capacidade de induzir respostas imunes humoral e celular após a infecção, tornando-a um alvo-chave para o desenvolvimento de diagnósticos e vacinas contra o SARS-CoV-2. Seu papel na regulação imunológica e na resposta imune do hospedeiro pode ser crucial para entender melhor a patogênese do vírus e para desenvolver estratégias eficazes de combate à infecção (CHENG, Y. 2023). A figura 5 mostra a estrutura da proteína N.

Figura 5 – Estrutura da proteína N



Fonte: Zhihua *et al.* 2021.

Disponível em: [www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1115](http://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1115)

## **4.6 Mecanismo de ação do SARS-CoV-2**

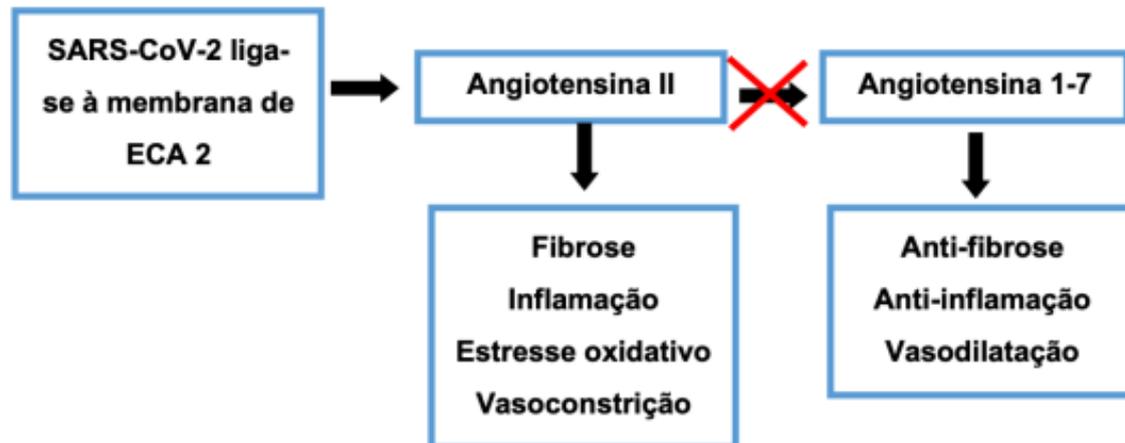
### **4.6.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona e ECA-2**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha funções vitais na regulação da pressão arterial, equilíbrio de sódio e água. Quando ocorrem disfunções nessas funções, a renina age sobre o angiotensinogênio (AGT), produzido no fígado, gerando a angiotensina I (ANG I). A enzima conversora da angiotensina (ECA) transforma a angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor. Esta, por sua vez, estimula a síntese de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, regulando o equilíbrio de eletrólitos e água, retendo sódio e elevando a pressão arterial. A angiotensina II desempenha um papel significativo no sistema, interagindo com seus receptores AT1 e AT2. Este peptídeo tem a capacidade de aumentar a produção de citocinas inflamatórias, como interleucinas 1 e 6 (IL) e fator de necrose tumoral (TNF), afetando a função cardíaca. Portanto, é reconhecido que esse peptídeo desempenha um papel importante na insuficiência cardíaca, agravando as consequências em nível miocárdico. Além disso, contribui para a geração de radicais livres, intensificando as reações inflamatórias nos vasos (ALIPOOR, S. 2022)

Sob uma perspectiva estrutural, a ECA-2 apresenta semelhanças com a forma clássica da enzima. No entanto, do ponto de vista funcional, elas divergem significativamente. Isso ocorre devido à conversão realizada pela ECA, que converte a angiotensina 1 em angiotensina 2, resultando em efeitos prejudiciais derivados da estimulação dos receptores AT1. Esses efeitos incluem aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, constrição dos vasos sanguíneos, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina. Tais processos contribuem para a formação de fibrose nos tecidos, disfunção do endotélio e desenvolvimento de hipertensão arterial. Em contraste, a ECA-2 decompõe a angiotensina 2 em metabólitos como angiotensina (1 a 9) e angiotensina (1 a 7), ativando receptores que desempenham um papel como vasodilatadores potentes. Isso a posiciona como um possível regulador negativo do SRA. A expressão da ECA-2 ocorre em diversos tecidos, como as vias respiratórias superiores e inferiores, o miocárdio e a mucosa gastrointestinal. Embora seu papel na saúde e nas condições patológicas ainda não tenha sido completamente elucidado, parece desempenhar um papel crucial na regulação da pressão sanguínea e da função cardíaca. O papel exato da ECA-2 nas vias respiratórias ainda não é conhecido, mas estudos em

camundongos demonstraram que ela tem um efeito protetor contra danos pulmonares graves associados a aspiração e sepse (SCHOLZ, J. 2020). A figura 6 mostra a relação entre o SARS-CoV-2 e a ECA-2.

Figura 6 – Efeito do SARS-CoV-2 na ECA 2



Fonte: Rodrigues *et al.* 2021.

Disponível em: [www.revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/257](http://www.revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/257)

#### 4.6.2 Mecanismo de entrada e replicação viral

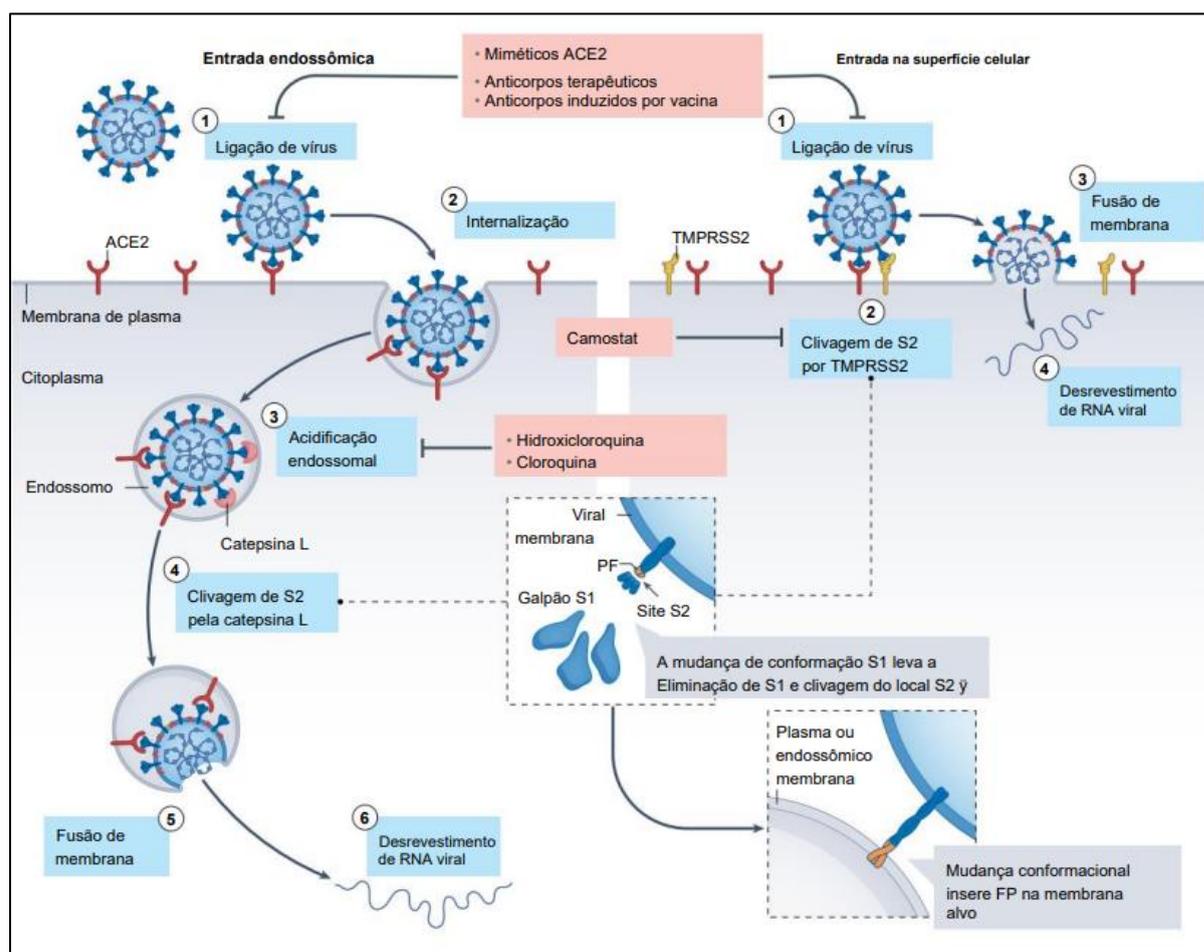
SARS-CoV-2 depende de seu receptor obrigatório, a enzima ECA-2 para entrar nas células. Podemos dividir o processo de entrada viral via membrana plasmática em 3 etapas: adsorção, ativação e fusão. A fase de adsorção consiste na ligação da proteína S com a ECA-2 a partir da interação do domínio de ligação do receptor (RBD) da proteína S com o domínio peptidase (PD) da ECA-2. O RBD está localizado na porção externa da subunidade S1 da proteína S e para que haja essa interação é necessário que ele esteja na conformação “up”, permitindo que haja interações entre os aminoácidos do ligante e receptor (JACKSON, C. 2022).

A segunda etapa consiste em uma fase preparatória, mais especificamente uma ativação da proteína S por enzimas para que o genoma viral possa infectar a célula. Nessa etapa ocorre uma clivagem da subunidade S1 através da protease transmembranar do tipo 2 (TMPRSS2). Após essa clivagem, a subunidade S2 fica exposta e o peptídeo de fusão (PF) se liga à membrana plasmática da célula alvo (JACKSON, C. 2022).

Na última etapa ocorre uma fusão entre a superfície viral e a membrana plasmática da célula, permitindo que o vírus libere seu nucleocapsídeo no interior da célula e assim conclua o processo de infecção (JACKSON, C. 2022).

Uma outra alternativa seria o vírus utilizar a entrada via endossoma. Após a ligação do SARS-Cov-2 com a ECA-2 há a inserção do vírus no interior da célula a partir de um endossoma. O interior desse endossoma possui um pH ácido que é importante para a ativação da enzima catpsina L, sendo responsável pela clivagem da proteína S e consequente liberação do RNA viral. A figura 7 mostra o mecanismo de entrada viral utilizado pelo SARS-CoV-2 via membrana plasmática e via endossoma.

**Figura 7 – Mecanismo de entrada celular do SARS-CoV-2**



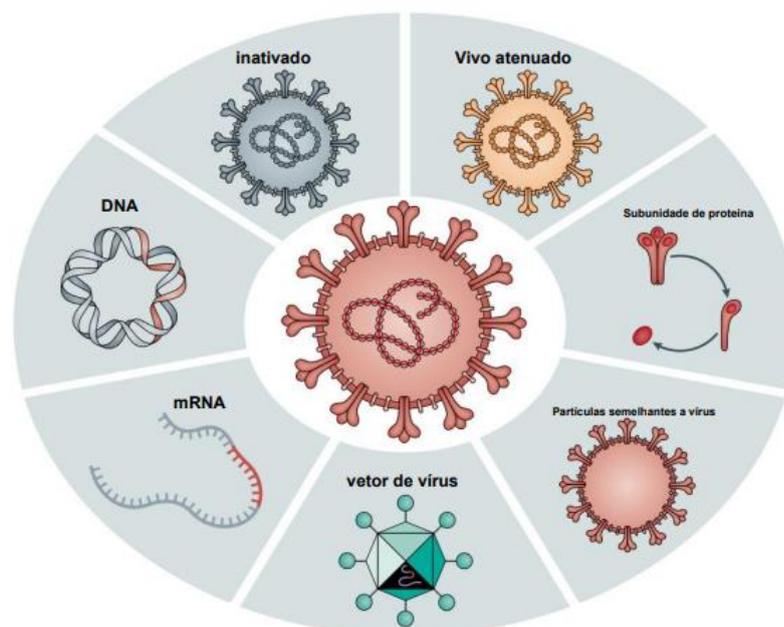
Fonte: Jackson *et al.* 2022.

Disponível em: [www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x](http://www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x)

## 4.7 Vacinas

O uso de vacinas remonta o século XVIII quando o médico Edward Jenner realizou testes contra a varíola bovina e descobriu que ao injetar o próprio agente etiológico no organismo humano, após tratamento prévio, é possível induzir o sistema imune a combater o processo infeccioso (Butantan, 2021). Após a divulgação do sequenciamento genético do SARS-CoV-2 em janeiro de 2020, laboratórios do mundo inteiro começaram a desenvolver uma vacina capaz de parar a disseminação do vírus e reduzir o número de mortes. Estratégias como o uso do vírus inativado foram utilizadas para desenvolvimento de vacinas como a CoronaVac. Aliadas às técnicas tradicionais, também foram utilizadas vias modernas como o uso de RNAmensageiro para a produção de vacinas como a da Pfizer & BioNTech (WANG, H. 2020). A figura 8 mostra as principais estratégias exploradas na produção de vacinas contra a covid-19.

**Figura 8 – Tipos de vacinas usadas contra a covid-19**



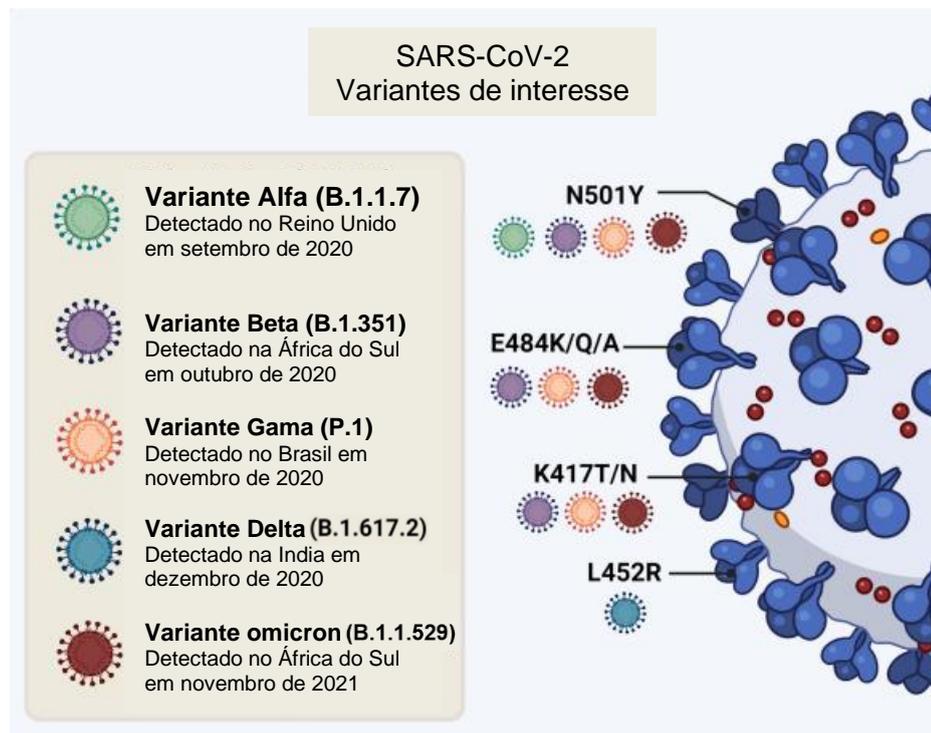
Fonte: Lianpan *et al.* 2021.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340022>

Ao longo dos anos, o SARS-CoV-2 sofreu modificações na estrutura da proteína spike gerando 5 variantes: alfa, beta, gama, delta e ômicron. A variante alfa foi detectada em setembro 2020 e rapidamente se tornou a cepa dominante no reino unido. A variante beta foi detectada em outubro 2020 e logo se tornou a cepa dominante, após

a alfa. A gama foi detectada em novembro de 2020 sendo a cepa responsável por uma grande onda de casos em Manaus. A variante delta foi detectada em dezembro de 2020 causando uma segunda onda de casos na Índia. A ômicron é a variante mais recente e foi detectada em novembro de 2021 por laboratórios de vigilância na África do Sul (MISTRY, P. 2022). A figura 9 mostra as mutações sofridas por cada variante.

**Figura 9 – Mutações sofridas pelo SARS-CoV-2**



Fonte: Mistry P. et al.2022

Disponível em: [www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.809244/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.809244/full)

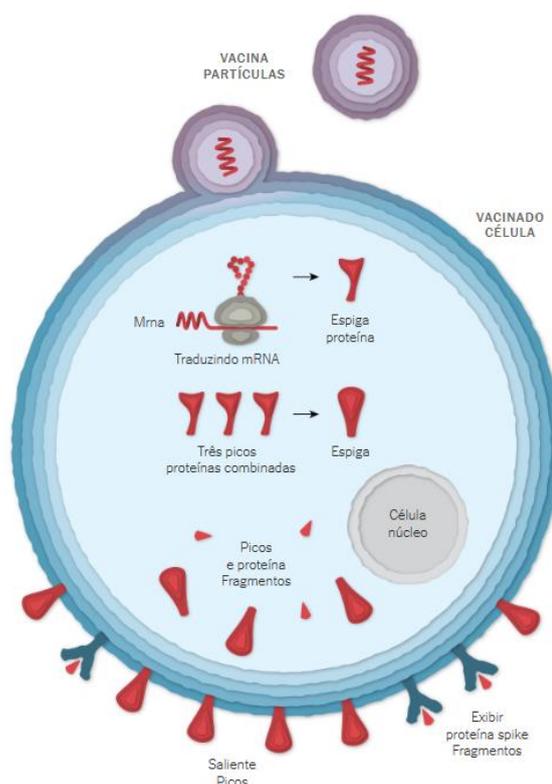
#### 4.7.1 Comirnaty (Pfizer/Wyeth)

A Comirnaty é uma vacina de RNA mensageiro desenvolvida pela empresa BioNTech em parceria com a Pfizer. Trata-se de uma vacina contendo uma fita de mRNA envolta em uma nanopartícula lipídica que codifica genes para a formação da proteína spike. Ao entrar na célula, o mRNA é lido e a proteína spike é construída. Em seguida, as proteínas recém produzidas migram para a superfície celular onde podem ser identificadas pelas células do sistema imunológico e possibilitar a produção de anticorpos (New York Times, 2021). A figura 10 mostra o mecanismo de ação da Comirnaty.

É importante destacar que não há risco de alteração genética na célula de quem está recebendo a vacina, uma vez que o genoma humano está contido no núcleo, envolto pela carioteca, e a vacina atua liberando o mRNA no citoplasma que é destruído após a síntese da proteína S (Australian Government, 2022). A molécula de RNA é muito sensível, principalmente ao calor, e por isso a vacina deve ser transportada a uma temperatura de -70 °C. A medida que a temperatura aumenta o tempo de vida útil será reduzido (OPAS, 2021).

Em fevereiro de 2021 a Comirnaty teve seu registro concedido pela Anvisa e em dezembro de 2022 foi concedida autorização para uso como dose de reforço em crianças de adolescentes (ANVISA, 2022). O esquema vacinal é realizado em 4 doses dividido da seguinte forma: 2º dose dois meses após a primeira dose, 3º dose (reforço) quatro meses após a dose anterior e a 4º dose (segundo reforço) quatro meses após a terceira dose para todas as pessoas com mais 30 anos (ANVISA, 2022). Em novembro de 2022, a Anvisa autorizou o uso das vacinas bivalentes da Comirnaty como doses de reforço. A bivalente BA1 protege contra a cepa original e a variante ômicron BA1. A bivalente BA4/BA5 protege contra a cepa original e também contra a variante ômicron BA4/BA5 (ANVISA, 2022).

**Figura 10 – Mecanismo de ação da Comirnaty**



#### **4.7.2 CoronaVac (Butantan)**

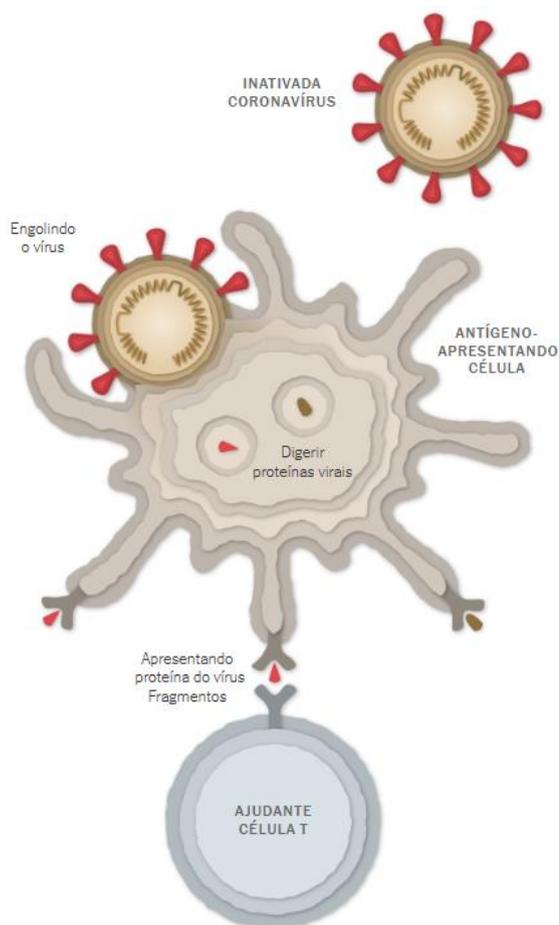
A CoronaVac é uma vacina de vírus inativado desenvolvido pela empresa chinesa Sinovac. Para que seu desenvolvimento fosse possível, cientistas da empresa coletaram amostras de pacientes com covid-19 em países como Espanha, Itália, Suíça e China. Em seguida, foram utilizadas células renais de macaco para cultivo e obtenção de grandes estoques do SARS-CoV-2. Para a inativação viral foi utilizada beta-propiolactona que ao se ligar como o genoma viral impossibilitou sua replicação, mas manteve intactas as proteínas spike. Para aumentar a resposta imune, os vírus inativados foram misturados a um adjuvante contendo hidróxido de alumínio (CORUM, J. 2021). O complexo formado foi então diluído em cloreto de sódio, solução salina tamponada com fosfato e água antes de ser esterilizado e filtrado para injeção, resultando no produto inativo (OLIVEIRA, A. 2021).

Ao entrar no organismo, os vírus inativados são capturados pelas células apresentadoras de antígenos que fragmentam o coronavírus e o expõe na sua superfície. Os linfócitos T realizam o reconhecimento do antígeno viral de superfície (proteína S) e são ativados (MISTRY, P. 2022). A figura 11 mostra como ocorre o reconhecimento do antígeno viral.

Além disso, os linfócitos B também podem realizar o reconhecimento do antígeno superficial e promover a fabricação de anticorpos anti-SARS-CoV-2. Ao entrar em contato novamente com o vírus, o organismo será capaz de gerar uma resposta mais rápida e eficiente, evitando o curso da doença para formas mais graves (CORUM, J. 2021).

A imunização contra a covid-19 no Brasil teve início em janeiro de 2021. Junto com a vacina fabricada pela AstraZeneca, a CoronaVac foi pioneira na imunização da população brasileira (BITAR, R. 2022). O esquema vacinal é realizado em 4 doses dividido da seguinte forma: 2º dose um mês após a primeira dose, 3º dose (reforço) quatro meses após a dose anterior e a 4º dose (segundo reforço) quatro meses após a terceira dose para todas as pessoas com mais 30 anos (ANVISA, 2022).

**Figura 11 – Mecanismo de reconhecimento viral**



Fonte: The New York Times, 2021.

Disponível em: [www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinovac-covid-19-vaccine.html](http://www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinovac-covid-19-vaccine.html)

#### **4.7.3 ChAdOx1 (Oxford e AstraZeneca)**

A ChAdOx1 é uma vacina de vetor viral não replicante desenvolvida pela universidade de Oxford em parceria com a empresa AstraZeneca. Um vetor viral não replicante significa que o vírus utilizado como veículo para levar as informações genéticas do antígeno a ser reconhecido pelo sistema imunológico é incapaz de causar doença ou se multiplicar (FIOCRUZ, 2022)

No caso do SARS-CoV-2 o vetor utilizado foi o adenovírus de chimpanzé Y25 que teve os genes E1 e E3 removidos. Os genes contidos na região E1 são responsáveis por promover a replicação viral enquanto os genes contidos na região E3 são responsáveis pela fabricação de proteínas que diminuem a resposta imunológica (ALMUQRIN, A. 2021). Esse vetor é o responsável por levar os genes que codificam a

síntese da proteína spike. Ao entrar na célula, o material genético instrui a síntese desse antígeno que será exposto na superfície celular permitindo que as células do sistema imune possam fazer o reconhecimento e induzir a produção de anticorpos (CORUM, J. 2021).

Concomitante com a CoronaVac, a ChAdOx1 foi utilizada no Brasil desde o início da campanha vacinal contra a covid-19. O esquema vacinal é realizado em 4 doses dividido da seguinte forma: 2º dose dois meses após a primeira dose, 3º dose (reforço) quatro meses após a dose anterior e a 4º dose (segundo reforço) quatro meses após a terceira dose para todas as pessoas com mais 30 anos (ANVISA, 2022).

#### **4.7.4 Janssen Vaccine (Janssen-Cilag)**

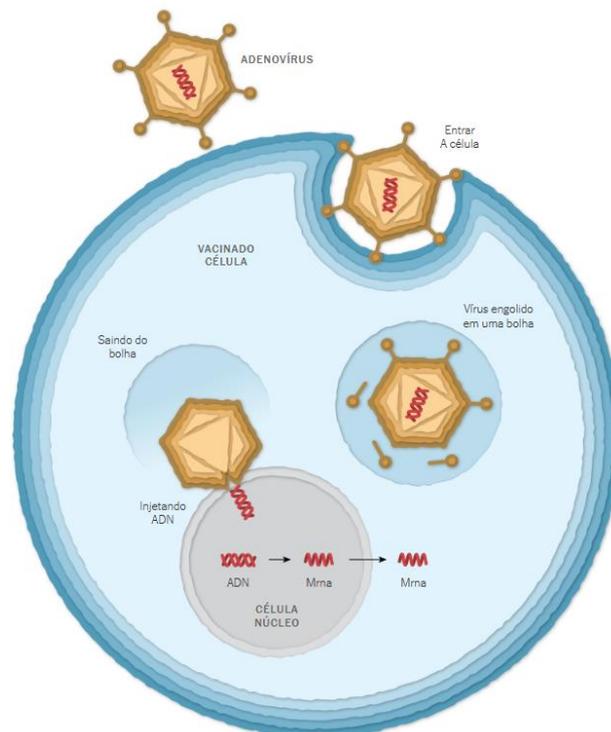
A Ad26.COV2.S. é uma vacina desenvolvida pela Janssen Pharmaceutica, uma divisão da Johnson & Johnson em colaboração com o Beth Israel Deaconess Medical Center. Seu mecanismo de ação é através de um vetor viral não replicante denominado adenovírus 26 (Ad26), envolto por um revestimento proteico, responsável por levar até o interior das células humanas a informação genética que codifica a produção da proteína spike (MASCELLINO, M. 2021).

A informação genética está contida em uma dupla fita de DNA que ao ser inserida na célula a qual está infectando, usará a maquinaria da mesma para a síntese proteica. Ao finalizar, as proteínas spike recém produzidas podem migrar para a superfície celular e serão reconhecidas pelas células do sistema imunológico como as células apresentadoras de antígenos, linfócitos T e linfócitos B. Os linfócitos B serão responsáveis pela produção de anticorpos que irão conferir a imunidade adaptativa ao SARS-CoV-2 (CORUM, J. 2021).

No vetor Ad26 existe a deleção do gene E1 tornando a replicação do vetor deficiente e há uma combinação com engenharia genética para melhorar a capacidade de fabricação da vacina e otimização da expressão transgênica. As vacinas à base de Ad26 são capazes de induzir anticorpos que têm funções neutralizantes ou outras funções efetoras. A indução de fortes respostas de células T tem sido correlacionada com proteção ou cura funcional em modelos pré-clínicos (CUSTERS, J. 2021).

Em abril de 2022 a vacina teve seu registro definitivo fornecido pela Anvisa. O esquema vacinal é realizado em 3 doses dividido da seguinte forma: dose única, dose de reforço dois meses após a dose única e a segunda dose de reforço quatro meses após a dose de reforço para todas as pessoas com 40 anos ou mais. Para imunocomprometidos é necessária dose de adicional (primeira dose de reforço) dois meses após a dose única e segunda dose reforço quatro meses após a dose adicional (ANVISA, 2022). A figura 12 mostra o mecanismo de ação da A Ad26.COV2.S.

**Figura 12 – Mecanismo de ação da Ad26.COV2.S.**



Fonte: The New York Times, 2021.

Disponível em: [www.nytimes.com/interactive/2020/health/johnson-johnson-covid-19-vaccine.html](http://www.nytimes.com/interactive/2020/health/johnson-johnson-covid-19-vaccine.html)

## 4.8 Medicamentos

Além das vacinas, outra abordagem terapêutica contra a covid-19 é o uso de medicamentos. Uma lista de 6 medicamentos foi aprovada pela ANVISA: remdesivir, sotrovimabe, baricitinibe, paxlovid, molnupiravir e tocilizumabe. Eles incluem antivirais, anticorpos monoclonais e inibidores reversíveis de enzimas. Outros antivirais como o favipiravir e o umifenovir foram estudados como opções de tratamento, mas os dados da literatura são inconclusivos e necessitam de estudos com um número maior de pacientes (HUNG, D; LAN, S; YU, MIAO; CARESTIANO, T. 2022).

#### 4.8.1 Baricitinibe

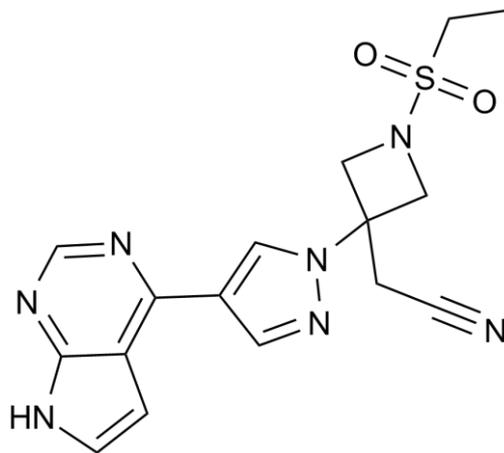
Diversas substâncias inflamatórias, incluindo as citocinas, desempenham um papel significativo no desenvolvimento de diversas doenças autoimunes e inflamatórias. Muitas dessas citocinas se ligam a receptores na superfície celular, ativando vias inflamatórias intracelulares, como as Janus quinases (JAK). Essas interações bloqueiam os sinais do meio exterior da célula para o núcleo, impedindo a manifestação de várias doenças. A família de proteínas Janus Kinase, composta por JAK1, JAK2, JAK3 e TIK2, desempenha um papel crucial na via de sinalização JAK-STAT, fundamental para o sistema imunológico, o sistema imune adaptativo e a hematopoiese, incluindo respostas inflamatórias, maturação de leucócitos e reconhecimento de microrganismos (ORTEGA, A. 2023).

O Baricitinibe, um inibidor seletivo de JAK1 e JAK2, destaca-se devido às suas propriedades anticitocinas e potencial antiviral, sendo considerado como uma intervenção potencial para o tratamento da COVID-19. Estudos confirmaram sua capacidade de inibir as quinases humanas associadas à propagação do SARS-CoV-2, além de reduzir citocinas e biomarcadores envolvidos na fisiopatologia da doença. No entanto, é crucial considerar que o Baricitinibe pode suprimir interferons tipo I e III, importantes na defesa antiviral. O mecanismo de ação do Baricitinibe na COVID-19 está ligado à sua capacidade de modular a resposta inflamatória, especialmente a "tempestade de citocinas" prejudicial, comum em alguns pacientes. Ao inibir as Janus quinases, essenciais na transmissão de sinais intracelulares, o Baricitinibe pode reduzir a ativação e produção de citocinas inflamatórias, teoricamente ajudando a modular a resposta inflamatória exagerada na COVID-19. Além disso, seus efeitos benéficos na modulação do sistema imunológico estão sob investigação, embora o equilíbrio preciso desses efeitos ainda seja tema de estudo (SAMPATH, A. 2023).

A administração do medicamento deve ser cuidadosamente considerada, pois a escolha entre administração precoce ou tardia pode acarretar riscos associados. A necessidade de mais estudos persiste para avaliar a eficácia, efeitos adversos, segurança e outros aspectos desse tratamento multimodal. A dose recomendada é de 4 mg diários por 14 dias ou até a alta hospitalar, indicada para pacientes com SpO<sub>2</sub> ≤ 94% em ar ambiente e PCR ≥ 75 mg/L, que não estejam em ventilação mecânica e

tenham contraindicação ao uso de dexametasona ou outros corticosteroides (ZHU, F; KHIAMI, M. 2022). A figura 13 mostra a estrutura química do Baricitinibe.

**Figura 13 – Estrutura química do Baricitinibe**



Fonte: Clini Sciences, 2023.

Disponível em: [www.clinisciences.com/autres-produits-186/baricitinib-ly3009104-incb028050-182009301.html](http://www.clinisciences.com/autres-produits-186/baricitinib-ly3009104-incb028050-182009301.html)

#### **4.8.2 Molnupiravir**

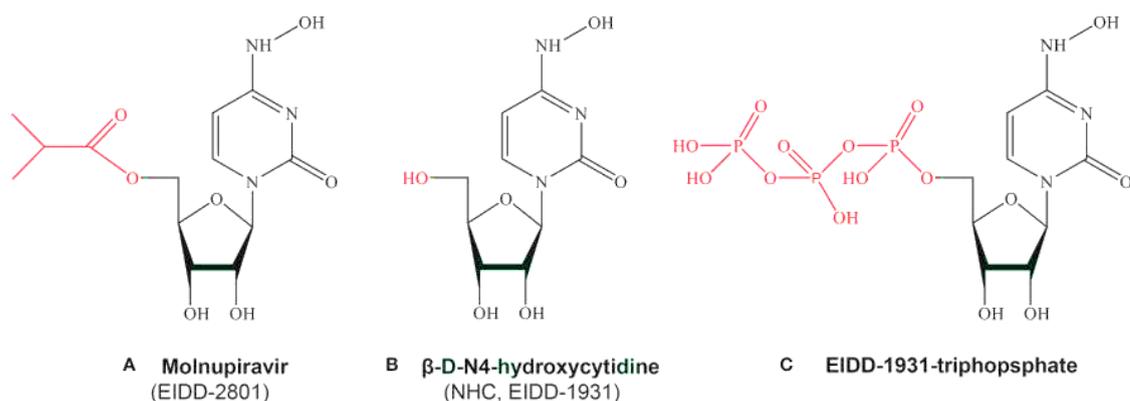
O Molnupiravir é um antiviral oral que foi desenvolvido para tratar infecções virais, sendo redirecionado para o tratamento da COVID-19. Ele funciona como um inibidor da RNA polimerase viral, uma enzima crucial para a replicação do material genético viral. O Molnupiravir é convertido em sua forma ativa,  $\beta$ -d-N4-hidroxicitidina-5'-isopropil éster (NHC), dentro das células infectadas pelo vírus. O NHC atua como um análogo de nucleosídeo, incorporando-se nas cadeias de RNA viral durante a replicação. Isso leva a erros na síntese do RNA, resultando em mutações no genoma viral. Essas mutações introduzidas pelo Molnupiravir podem levar à formação de vírus não funcionais, reduzindo assim a capacidade do vírus de se replicar e se espalhar no organismo hospedeiro (YIP, A; LOW, Z; CHOW, V; BERNAL, A; LAL, S. 2022).

Tanto o SARS-CoV quanto o SARS-CoV-2 são vírus de RNA de fita simples que contêm aproximadamente 30.000 nucleotídeos. Dada a importância e alta identidade genética de RdRp (enzima RNA-dependente RNA polimerase) entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV (99,4% de similaridade de sequência e 96,4% de identidade de sequência), tornou-se um alvo significativo para o desenvolvimento de medicamentos antivirais. A RdRp é uma enzima crucial para a síntese de RNA a partir de um molde de RNA

existente. Durante a infecção, o vírus usa sua RdRp para sintetizar novas cópias de RNA viral, permitindo a propagação da infecção nas células hospedeiras (YIP, A; LOW, Z; CHOW, V; LAL, S. 2022).

No plasma, o molnupiravir é convertido em um análogo nucleosídeo ativo chamado EIDD-1931 por esterases presentes no hospedeiro. O EIDD-1931 demonstrou sua eficácia na inibição de diversos vírus, como o Chikungunya, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus sincicial respiratório, norovírus, vírus da gripe A e B, vírus do ebola e coronavírus humanos. Após a conversão, o EIDD-1931 se difunde em vários tecidos e se converte em sua forma de trifosfato. A RdRp, enzima vital na replicação viral, utiliza o trifosfato NHC como substrato em vez de citidina-trifosfato e uridina-trifosfato, resultando na produção de um RNA mutado. O molnupiravir, por ser um doador de elétrons mais desejável, modifica as condições necessárias para a infectividade viral. Além disso, o EIDD-1931 parece impactar a função mitocondrial dos vírus, embora estudos *in vitro* não tenham revelado efeitos tóxicos significativos sobre essa função (TIAN, L; POURKARIM, F. 2022). A figura 14 mostra a estrutura do Molnupiravir e seus análogos estruturais.

**Figura 14 – Estrutura química do Molnupiravir e seus análogos**



Fonte: Tian, L *et al.* 2022.

Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9013824/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9013824/)

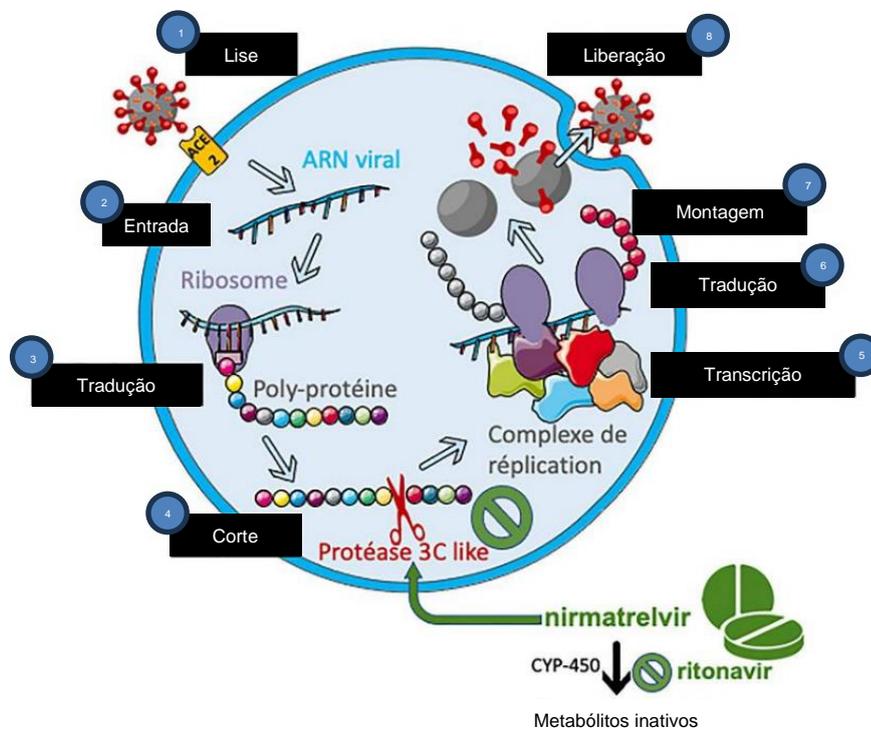
### 4.8.3 Paxlovid

Paxlovid foi o primeiro medicamento antiviral oral a ser autorizado nos EUA para o tratamento da COVID-19. Trata-se de uma combinação entre o nirmatrelvir e ritonavir.

O nirmatrelvir tem como alvo a enzima necessária para a replicação viral do Sars-CoV-2, a protease 3C-like. Ao inibir sua ação, bloqueia a replicação do vírus no organismo. Por ter uma meia-vida bastante curta, é combinado com o ritonavir, que desempenha um papel muito importante na inibição do metabolismo do nirmatrelvir mediado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), resultando em aumento das concentrações plasmáticas dessa droga (BUXERAUD, J. 2022).

A dose recomendada para adultos é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) e 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), tomados em conjunto por via oral a cada doze horas durante cinco dias. A coadministração destes dois fármacos é essencial para garantir concentrações suficientes de nirmatrelvir para alcançar o efeito terapêutico desejado. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Eles são engolidos inteiros sem serem mastigados, quebrados ou esmagados (BUXERAUD, J. 2022). A figura 15 mostra o mecanismo de ação do Paxlovid.

Figura 15 – Mecanismo de ação do Paxlovid



Fonte: Buxeraud, J. 2022  
Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304942/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304942/)

#### 4.8.4 Remdesivir

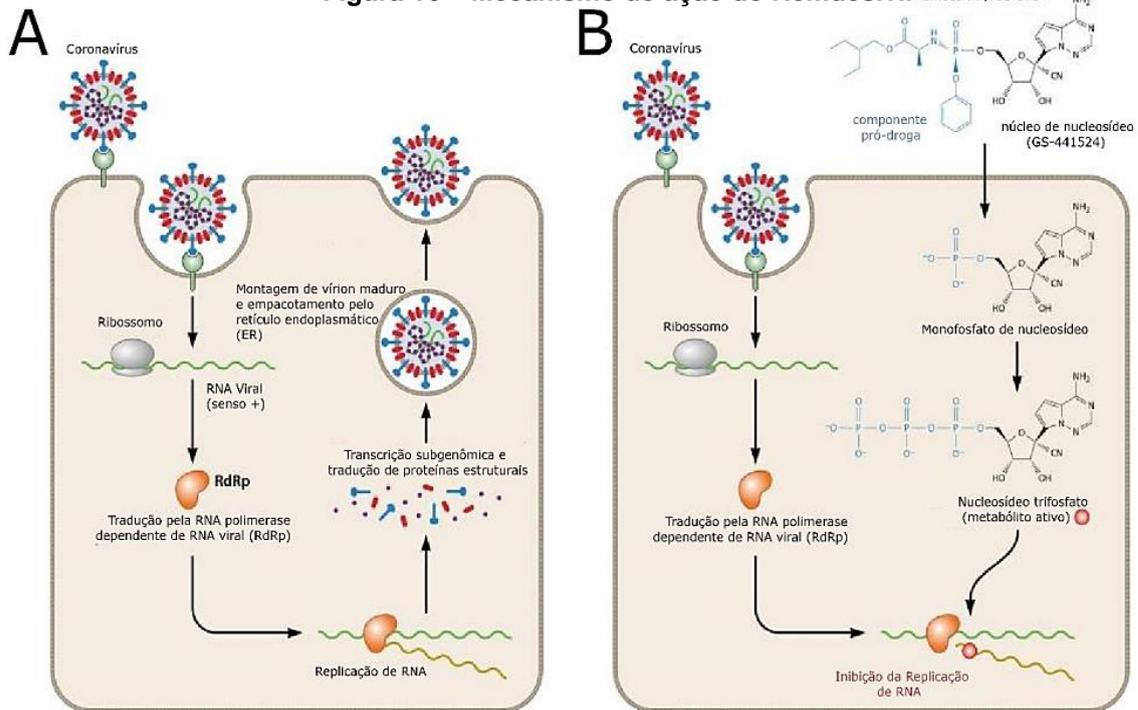
O remdesivir é um pró-fármaco que foi descoberto em meio a um processo de triagem de agentes anti-microbianos com atividade contra vírus de RNA, como os vírus das famílias Coronaviridae e Flaviviridae. A atividade *in vitro* do Remdesivir se mostrou potente contra vários Coronavírus, incluindo SARS-CoV-2 com valores de EC50 e EC90 de 0,77  $\mu\text{M}$  e 1,76  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Em modelos de infecção pulmonar de roedores com MERS-CoV, o Remdesivir preveniu a hemorragia pulmonar e reduziu os índices virais do pulmão mais do que outros agentes com os quais foi comparado (CARESTIATO, T LEE, T; AMSTUTZ, A; BLAIR, H. 2023).

Como análogo de nucleosídeo, o Remdesivir atua como um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), visando interromper o processo de replicação do genoma viral. O RdRp é o complexo proteico usado pelos Coronavirus para replicar seus genomas baseados em RNA. Depois que o hospedeiro metaboliza o Remdesivir em nucleosídeo trifosfato ativo (NTP), o metabólito compete com a adenosina trifosfato (nucleotídeo natural normalmente usado neste processo) pela incorporação na cadeia de RNA formado (CARESTIATO, T, 2020).

A incorporação deste substituto na nova cadeia resulta na terminação prematura da síntese de RNA, interrompendo o crescimento da cadeia de RNA após a adição de mais alguns nucleotídeos. Embora os Coronavirus tenham um processo de revisão da síntese de RNA capaz de detectar e remover outros análogos de nucleosídeos, tornando-os resistentes a muitos desses medicamentos, o Remdesivir parece escapar dessa atividade, mantendo assim a atividade antiviral do fármaco (CARESTIATO, T, 2020).

O remdesivir é administrado por via intravenosa e é geralmente indicado para pacientes hospitalizados com COVID-19 que apresentam sintomas graves (CARESTIATO, T, 2020). A figura 16 mostra o mecanismo de ação do Remdesivir.

Figura 16 – Mecanismo de ação do Remdesivir



Fonte: R. Diego Lisboa *et al.* 2021  
Disponível em: [www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/14402](http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/14402)

#### 4.8.5 Sotrovimabe

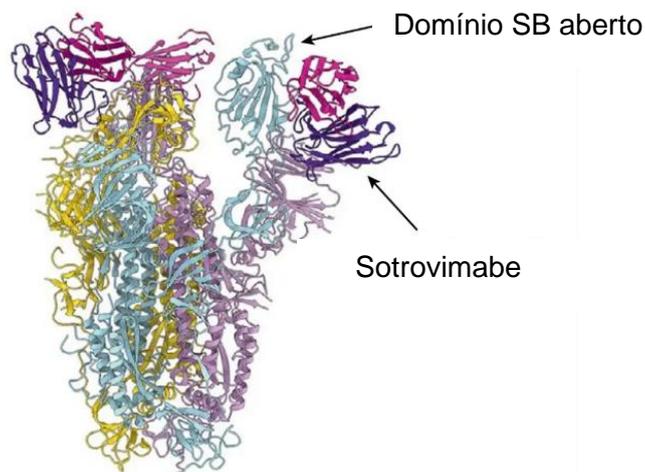
O sotrovimabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante IgG1k que age ligando-se a um epítipo conservado localizado no domínio de ligação ao receptor da proteína spike do SARS-CoV-2. O epítipo é altamente conservado, evitando o desenvolvimento de resistência viral ao anticorpo. Isso impede a ligação mediada pela proteína spike do SARS-CoV-2 e a entrada nas células humanas. O sotrovimabe não compete com a ligação ao receptor ACE2 humano e inibe uma etapa indefinida que ocorre após a ligação viral e antes da fusão das membranas viral e celular. O componente Fc do sotrovimabe inclui substituições de aminoácidos M428L e N434S (modificação LS) que resultam em uma meia-vida mais longa (DrugBank, 2021).

Além disso, esse medicamento é capaz de neutralizar várias variantes do SARS-CoV-2, incluindo as variantes preocupantes, como a variante delta. O sotrovimabe também ativa o sistema imunológico do paciente para que este possa combater o vírus de forma mais eficaz. Isso ocorre porque, ao se ligar à proteína spike, o sotrovimabe

ajuda a alertar o sistema imunológico para a presença do vírus, desencadeando uma resposta imunológica mais robusta contra ele (Agência Europeia de Medicamentos, 2021).

O sotrovimabe é administrado por via intravenosa e geralmente é indicado para pacientes com COVID-19 que têm um alto risco de desenvolver complicações graves. Estudos clínicos demonstraram que esse medicamento é capaz de reduzir significativamente o risco de hospitalização e morte em pacientes com COVID-19 (Agência Europeia de Medicamentos, 2021). A figura 17 mostra a interação entre o sotrovimabe e a proteína spike do SARS-CoV-2.

**Figura 17 – Interação entre o Sotrovimabe e a proteína spike**



Fonte: Forbes, 2022

Disponível em: [www.williamhaseltine.com/difficulties-of-single-monoclonal-antibody-treatment-of-sars-cov-2-the-sotrovimab-experience-in-australia/](http://www.williamhaseltine.com/difficulties-of-single-monoclonal-antibody-treatment-of-sars-cov-2-the-sotrovimab-experience-in-australia/)

#### **4.8.6 Tocilizumabe**

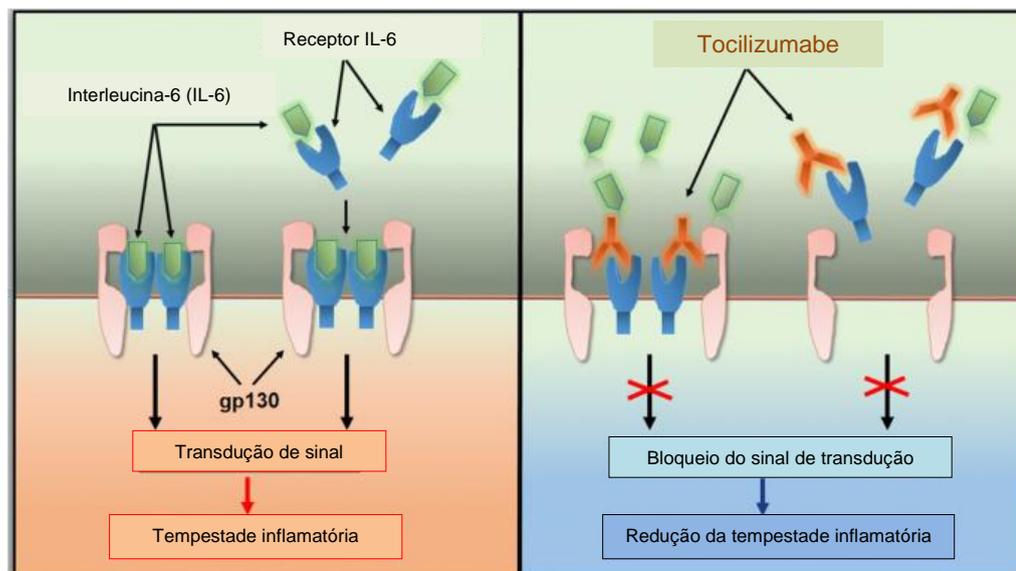
A Interleucina 6 (IL-6), uma proteína pró-inflamatória e citocina fundamental, é naturalmente presente no soro, embora em concentrações baixas em indivíduos saudáveis. Contudo, sua concentração aumenta em resposta a infecções ou inflamações. Em pacientes com COVID-19 grave, há uma resposta inflamatória exacerbada, muitas vezes referida como "tempestade de citocinas", na qual a produção de IL-6 é aumentada. Isso pode contribuir para danos nos tecidos e órgãos, como os

pulmões, resultando em complicações graves da doença. A IL-6 desempenha um papel crucial no desencadeamento e regulação de reações bioquímicas, influenciando a inflamação e a resposta imunológica por meio de duas vias distintas: a via clássica e a via trans (ROMMASI, F. 2022)

Na via clássica, a IL-6 liga-se ao receptor ligado à membrana para IL-6 (mIL-6), que está presente nas membranas de várias células imunes, formando um complexo que posteriormente se liga à glicoproteína-130 (gp-130). Isso estimula tanto a resposta imune inata, através de macrófagos e neutrófilos, quanto a resposta imune adaptativa, por meio da ativação de células T e B (ROMMASI, F. 2022).

Na via trans, a IL-6 pode desencadear a produção de agentes pró-inflamatórios ao se ligar ao receptor solúvel para IL-6 (sIL-6), amplamente presente na superfície das células endoteliais, ao invés de células imunes. O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, atua como antagonista da IL-6, bloqueando sua interação com os receptores mIL-6R e sIL-6R. Esse bloqueio impede a ativação das vias de sinalização que levam à inflamação, resultando na redução da resposta inflamatória (ROMMASI, F. 2022). A figura 18 mostra o mecanismo de ação do Tocilizumabe.

**Figura 18 – Mecanismo de ação do Tocilizumabe**



Fonte: Journal of Translational Medicine, 2020  
Disponível em: [translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02339-3](https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02339-3)

## **CONCLUSÃO**

Diante do mecanismo de entrada e replicação viral apresentados sobre o Sars-CoV-2, as vacinas se mostraram importantes ferramentas no combate a covid-19 visando, através de mecanismos variados, estimular a resposta imunológica adaptativa e preservar inúmeras vidas. Aliados às vacinas, os medicamentos também são importantes alternativas para o tratamento da doença, agindo em diferentes etapas e com diversos mecanismos, visando impedir a replicação viral e diminuir a tempestade de citocinas liberadas durante a progressão da doença.

## REFERÊNCIAS

ABU, L. J. et al. Effectiveness of the BNT162b2 covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. **New England Journal Of Medicine**, p. 187-189, 2021. Acesso em: 22 fev. 2023.

ALIPOOR, S. D. et al. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. **PubMed**, p. 10715-10717, 2022. Acesso em: 15 ago. 2023.

ALMUQRIN, A. et al. SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals low levels of viral backbone gene transcription alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein gene transcription. **BioMedCentral**, 2021. Acesso em: 21 fev. 2023.

ANDREWS, N. et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. **New England Journal Of Medicine**, p. 1532-1546, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ANVISA. Vacinas contra covid-19. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2023. Acesso em: 20 fev. 2023.

ANVISA. Comirnaty. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ANVISA. Anvisa aprova vacinas bivalentes para dose de reforço contra covid-19. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ANVISA. Medicamentos aprovados para tratamento da covid-19. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2023. Acesso em: 3 mai. 2023.

ARAÚJO, I. G. et al. Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). **ResearchGate**, 2020. Acesso em: 6 jun. 2023.

AUSTRALIAN G. Can Covid-19 vaccines alter my DNA?. **Australian Government**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

BERNAL, J. L. et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. **New England Journal Of Medicine**, p. 585-594, 2021. Acesso em: 21 fev. 2023.

BITAR, R. Há um ano, SP vacinava 1<sup>o</sup> pessoa contra covid no Brasil. **G1**, 2022. Acesso em: 20 fev. 2023.

BURKI, T. The origin of SARS-CoV-2. **The Lancet**, 2020. Acesso em: 7 ago. 2023.

BUXERAUD, J. Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid), un traitement contre la Covid-19. **PubMed**, 2022. Acesso em: 8 dez. 2023.

CARESTIATO, T. et al. Remdesivir: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI. **Ministério da economia**, 2020. Acesso em: 3 mai. 2023.

CORUM, J. et al. How the Sinovac Vaccine Works. **Nature**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023.

CORUM, J. et al. How the Oxford-AstraZeneca Vaccine Works. **Nature**, 2021. Acesso em: 21 fev. 2023.

CORUM, Jonathan et al. How the Johnson & Johnson Vaccine Works. **Nature**, 2021. Acesso em: 25 fev. 2023.

CUSTERS, J. et al. Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. **National Library Of Medicine**, 2021. Acesso em: 25 fev. 2023.

DROŽDŽAL, S. et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. **NCBI**, 2021. Acesso em: 29 ago. 2023.

EDINOFF, A. et al. Tocilizumab for Severe COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults and Children. **NCBI**, 2023. Acesso em: 29 mai. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states. **EMA**, 2021. Acesso em: 3 maio 2023.

FERNÁNDEZ, J. et al. Neutralization of alpha, gamma, and D614G SARS-CoV-2 variants by CoronaVac vaccine-induced antibodies. **NCBI**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023.

FIOCRUZ. Vacinas de Vetores Virais. **Fiocruz**, 2022. Acesso em: 21 fev. 2023.

FRANCIS, A. et al. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. **Bmj journals**, 2021. Acesso em: 25 fev. 2023.

G1. Ministério da Saúde confirma primeiro caso de coronavírus no Brasil. **G1**, 2020. Acesso em: 2 fev. 2023.

GARDNER, M. et al. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. **New England Journal Medicine**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

GRAÑA, C et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. **NCBI**, 2022. Acesso em: 25 fev. 2023.

GRAY, G. et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S and BNT162b2 Vaccines against Omicron Variant in South Africa. **New England Journal Medicine**, 2022. Acesso em: 27 fev. 2023

HITCHINGS, M. et al. Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. **Nature**, 2021. Acesso em: 21 fev. 2023.

HARDT, K. et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a booster regimen of Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19 (ENSEMBLE2): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **NCBI**, 2022. Acesso em: 27 fev. 2023.

HUNG, D. *et al.* The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. 2022. Acesso em: 2 fev. 2023.

JARA, A. *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **New England Journal Medicine**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023

JACKSON, C. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature**, 2021. Acesso em: 15 ago. 2023.

KADAM, S. *et al.* SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. **NCBI**, 2021. Acesso em: 7 ago. 2023.

KHIAVI, M. *et al.* Baricitinib combination therapy: a narrative review of repurposed Janus kinase inhibitor against severe SARS-CoV-2 infection. **PubMed**, 2022. Acesso em: 29 ago. 2023.

KIRTIPAL, N. *et al.* From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **NCBI**, 2020. Acesso em: 7 ago. 2023.

Kurhade, C. *et al.* Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. **Nature**, 2023. Acesso em: 22 fev. 2023.

LI, X. *et al.* Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. **PubMed**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023.

LAU, J. *et al.* Real-world COVID-19 vaccine effectiveness against the Omicron BA.2 variant in a SARS-CoV-2 infection-naive population. **Nature**, 2023. Acesso em: 20 fev. 2023.

LEUNG, D. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac in children and adolescents against SARS-CoV-2 infection during Omicron BA.2 wave in Hong Kong. **Nature**, 2023. Acesso em: 20 fev. 2023.

LIN, D. *et al.* Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. **New England Journal Medicine**, 2023. Acesso em: 22 fev. 2023.

LAN, S. *et al.* Favipiravir-based treatment for outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **NCBI**, 2022. Acesso em: 2 fev. 2023.

MISTRY, P. *et al.* SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. **NCBI**, 2022. Acesso em: 20 fev. 2023.

MADHI, S. A. *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. **NCBI**, 2021. Acesso em: 21 fev. 2023.

MASCELLINO, M. *et al.* Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. **NCBI**, 2021. Acesso em: 25 fev. 2023.

MARCONI, V. *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. **NCBI**, 2021. Acesso em: 29 ago. 2023

MANOHARAN, S. *et al.* Baricitinib for the Management of SARS-CoV-2-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **NCBI**, 2022. Acesso em: 22 ago. 2023.

OLIVEIRA, A. *et al.* Mecanismo de ação das vacinas utilizadas para a covid-19 atualmente como uso emergencial no brasil. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023.

PAGANI, I. Origin and evolution of SARS-CoV-2. **The European Physical Journal Plus**, 2020. Acesso em: 7 ago. 2023.

PATEL, R. *et al.* A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. **NCBI**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

POURKARIM, F. et al. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. **PubMed**, 2021. Acesso em: 22 set. 2023

PREMKUMAR, L. et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. **Science**, 2020. Acesso em: 15 ago. 2023.

QU, P. et al. Extraordinary Evasion of Neutralizing Antibody Response by Omicron XBB.1.5, 3 CH.1.1 and CA.3.1 Variants. **Biorxiv**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ROMMASI, F. et al. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. **NCBI**, 2022. Acesso em 02 dez. 2023.

SADOFF, J. et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COVS.2.S. **New England Journal Medicine**, 2022. Acesso em: 27 fev. 2023.

SCHOLZ, J. et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. **NCBI**, 2020. Acesso em: 15 ago. 2023.

SHEKHAR, N. et al. In Silico Structure-Based Repositioning of Approved Drugs for Spike Glycoprotein S2 Domain Fusion Peptide of SARS-CoV-2: Rationale from Molecular Dynamics and Binding Free Energy Calculations. **NCBI**, 2020. Acesso em: 15 ago. 2023

SILVA, T. et al. Vaccine effectiveness of heterologous CoronaVac plus BNT162b2 in Brazil. **Nature**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

SINGLA, S. et al. Antiviral activity of molnupiravir against COVID-19: a schematic review of evidences. **PubMed**, 2022. Acesso em: 12 set. 2023

SOFI, M. et al. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. **Biosafety and Health**, 2020. Acesso em: 7 ago. 2023.

TIAN, L. *et al.* Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. **PubMed**, 2022. Acesso em: 25 set. 2023

VANAPARTHY, R. *et al.* Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. **NCBI**, 2021. Acesso em: 27 fev. 2023.

WANG, H. *et al.* The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. **NCBI**, 2020. Acesso em: 20 fev. 2023.

WATSON, O. *et al.* Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The lancet**, 2022. Acesso em: 2 fev. 2023.

WEE, S. *et al.* Disappointing Chinese Vaccine Results Pose Setback for Developing World. **The New York Times**, 2021. Acesso em: 20 fev. 2023.

WANG, M. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **NCBI**, 2020. Acesso em: 7 ago. 2023.

WONG, N. *et al.* The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis. **NCBI**, 2021. Acesso em: 7 ago. 2023.

Wu, W. *et al.* The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein: its role in the viral life cycle, structure and functions, and use as a potential target in the development of vaccines and diagnostics. **NCBI**, 2023. Acesso em: 7 ago. 2023.

YIP, A. *et al.* Repurposing Molnupiravir for COVID-19: The Mechanisms of Antiviral Activity. **PubMed**, 2022. Acesso em: 22 set. 2023

YU, M. *et al.* Meta-analysis of arbidol versus lopinavir/ritonavir in the treatment of coronavirus disease 2019. **NCBI**, 2022. Acesso em: 2 fev. 2023

YANG, H. *et al.* Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. **Nature**, 2022. Acesso em: 7 ago. 2023.

YESUDHAS, D. *et al.* COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **NCBI**, 2021. Acesso em: 2 fev. 2023.

ZHENG, C. *et al.* Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. **NCBI**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ZOU, J. *et al.* Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. **Biorxiv**, 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ZHOU, S. *et al.* SARS-CoV-2 E protein: Pathogenesis and potential therapeutic development. **NCBI**, 2023. Acesso em: 7 ago. 2023.

ZHANG, Z. *et al.* Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly. **Nature**, 2022. Acesso em: 7 ago. 2023.

ZHU, Frank *et al.* COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. **NCBI**, 2022. Acesso em: 29 ago. 20