



## REVISÃO E SÍNTESE

# Vírus: o que são, de onde vêm e para onde “vamos”? A COVID-19 como exemplo para entender o mundo dos vírus

Bruna Kulmann-Leal<sup>1</sup>, Amanda Gonzalez da Silva<sup>1</sup> & José Artur Bogo Chies<sup>1</sup>

**Resumo:** As discussões relacionadas a vírus e infecções virais são cada vez mais comuns e populares, principalmente considerando o cenário atual da pandemia da COVID-19. No entanto, será que sabemos mesmo o que são os vírus? Apesar de ouvirmos extensivamente sobre doenças relacionadas a infecções virais, não podemos resumir esse vasto grupo a “causadores de doença”. E ainda, mesmo nesse contexto, como explicar que tais partículas possam ocasionar um tão amplo leque de situações, incluindo uma ampla diversidade de processos patológicos? Para respondermos a essas perguntas, no presente trabalho realizamos uma revisão bibliográfica sobre o tema, para desmistificar e tornar as discussões acerca dos vírus mais completa e acessível. Aqui, serão abordados aspectos sobre a origem dos vírus, as estruturas e modos de replicação viral, retomar o antigo debate a respeito do status de vivo ou não vivo de um vírus, e, ainda, trazer como exemplo para tais discussões aspectos interessantes sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19, infecção, patógeno, pandemia, viral.

**Abstract:** *Discussions related to viruses and viral infections are increasingly common and popular, especially considering the current scenario of the COVID-19 pandemic. However, do we really know what viruses are? Although we hear extensively about illness related to viral infections, we cannot consider this vast group only as “disease-causing”. Yet, even in this context, do we really understand how it is possible that such particles can cause a so wide range of pathological processes? To answer these questions, we present a bibliographic review on the subject, in an attempt to demystify and make discussions about viruses complete and more accessible. We will discuss the origin of viruses, the structure and modes of viral replication, revisit the old debate about the status of living or non-living of a virus, and bring as an example to such discussion interesting aspects about the SARS-CoV-2 and COVID-19.*

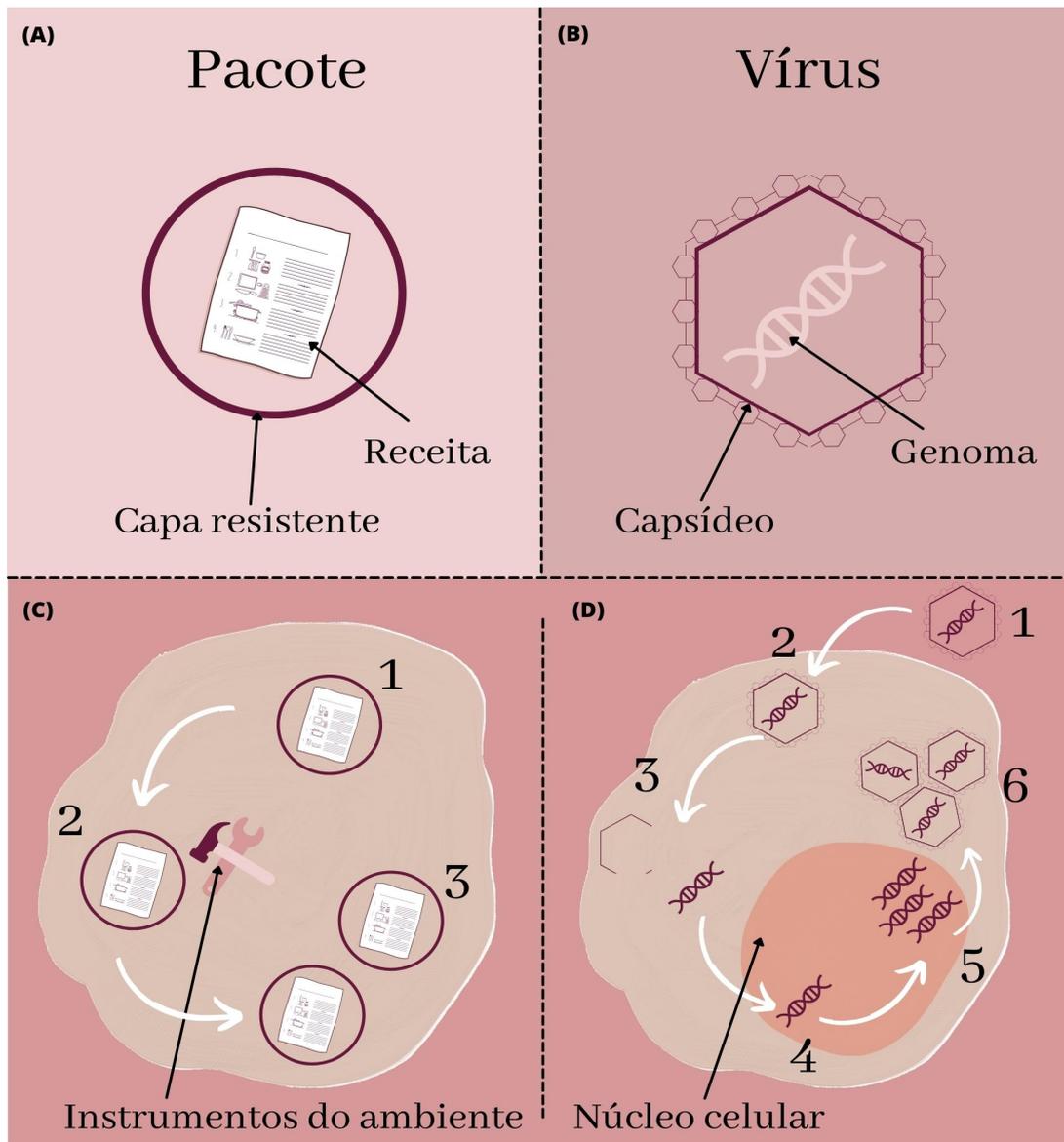
**Keywords:** *COVID-19, infection, pandemic, pathogene, viral.*

1 - Laboratório de Imunobiologia e Imunogenética, Departamento de Genética, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil (bruna.k.leal@gmail.com; gonzalez.cmpa@gmail.com; jabchies@terra.com.br).

## O que são os vírus?

Diferente de organismos como bactérias, plantas e animais, os vírus não possuem uma definição trivial. Até hoje, um debate é travado sobre os vírus pertencerem ou não ao grupo de seres vivos<sup>1-4</sup>. Dentre os argumentos usados para justificar que os vírus não são vivos, estão a falta de metabolismo próprio e de replicação independente. De fato, os vírus apresentam um comportamento absolutamente dependente das células hospedeiras que eles infectam, pois precisam utilizar as moléculas das células infectadas para realizar processos básicos como a duplicação de seu genoma ou mesmo a síntese de proteínas. Em contrapartida, cabe refletir que nenhum ser vivo prospera totalmente sozinho, mesmo nós, seres humanos, estamos acompanhados de inúmeros fungos, bactérias, partículas virais, etc. – basta pensarmos nos componentes de nossa microbiota intestinal. Além disso, a simples presença de metabolismo significaria considerar mitocôndrias e cloroplastos individualmente como seres vivos<sup>1-4</sup>. Nos anos 80 do século passado, uma hipótese foi levantada pelo pesquisador Claudiu Bâdea: os vírus seriam organismos que apresentam dois estados fenotípicos distintos. O primeiro estado seria o de vírion, representado pela partícula viral completa e livre como vemos nos livros didáticos. O segundo seria formado pelas estruturas virais dispersas na célula hospedeira infectada. É esse segundo estado que caracterizaria o vírus como organismo, pois esta “fase” apresenta metabolismo, crescimento e reprodução, apesar de ser de forma morfológicamente descontínua. O vírion, portanto, seria visto como uma forma de “esporo” do vírus<sup>5</sup>.

Feitas essas reflexões, necessitamos, portanto, de uma definição ampla para os vírus. E se pensássemos que um vírus é um conjunto de macromoléculas associadas que necessitam de um organismo vivo para sua replicação? Mas o que isso quer dizer, de forma mais simplificada? Pense no vírus como um pacote. Tal pacote possui uma capa resistente que guarda em seu interior uma receita para a produção de novos pacotes. No entanto, o pacote possui, na maioria dos casos, apenas a receita, e não as ferramentas necessárias para a confecção de novos pacotes. Dessa forma, o pacote precisa estar em um ambiente que possua as ferramentas que ele mesmo não tem para a sua replicação. Quando falamos de vírus, é mais ou menos assim que funciona. Retomando, portanto, um vírus possui uma estrutura tal que permite que suas macromoléculas sejam produzidas apenas quando se encontram em um organismo vivo, como uma bactéria ou uma célula humana, onde novas partículas virais podem ser geradas utilizando a maquinaria da “fábrica” célula hospedeira<sup>1</sup>. Iremos detalhar a estrutura e meios de replicação dos vírus em outro momento, mas reunimos na **Figura 1** uma comparação entre a analogia do pacote aqui utilizada e a estrutura e modo (simplificado) de replicação de um vírus comum.



**Figura 1.** Comparação entre a analogia da esfera e a estrutura básica de um vírus. (A) Estrutura do pacote, contendo uma receita para a formação de novos pacotes e uma capa resistente que a circunda; (B) Estrutura de um vírus, contendo o genoma e seu capsídeo viral; (C) Representação esquemática da replicação do pacote, utilizando os instrumentos do ambiente (em rosa claro); (D) Representação esquemática e simplificada de uma replicação viral, considerando a penetração do vírus na célula (1-2), o desnudamento e liberação do material genético no citoplasma (3), o direcionamento do material genético para o núcleo da célula hospedeira (4), a replicação do material genético (5) e a formação de novas partículas virais com a produção de novos capsídeos (6). Figura criada pelos autores.

## De onde vieram os vírus?

Não existe um consenso em relação à origem dos vírus. Três são as hipóteses mais difundidas: (I) a hipótese regressiva; (II) a hipótese do escape; e (III) a hipótese da coevolução<sup>6-10</sup>. A primeira hipótese, a regressiva ou de redução, tem como cerne a possível origem dos vírus a partir de uma célula, que teria potencial infectante, semelhante a uma espécie de bactéria. Essa célula teria, então, por uma série de simplificações de seus processos, se tornado uma parasita obrigatória, ou seja, uma célula incapaz de realizar suas funções de forma independente e necessitando de um organismo como hospedeiro para multiplicar-se. Dessa forma, essa célula teria “regredido” ao que conhecemos atualmente como vírus. Uma interpretação alternativa deste processo nos diria que não houve uma regressão, mas uma especialização, pois a nova estrutura teria mantido apenas o essencial para sua proliferação, sendo as “ferramentas”, como anteriormente comentamos, fornecidas pela célula hospedeira.

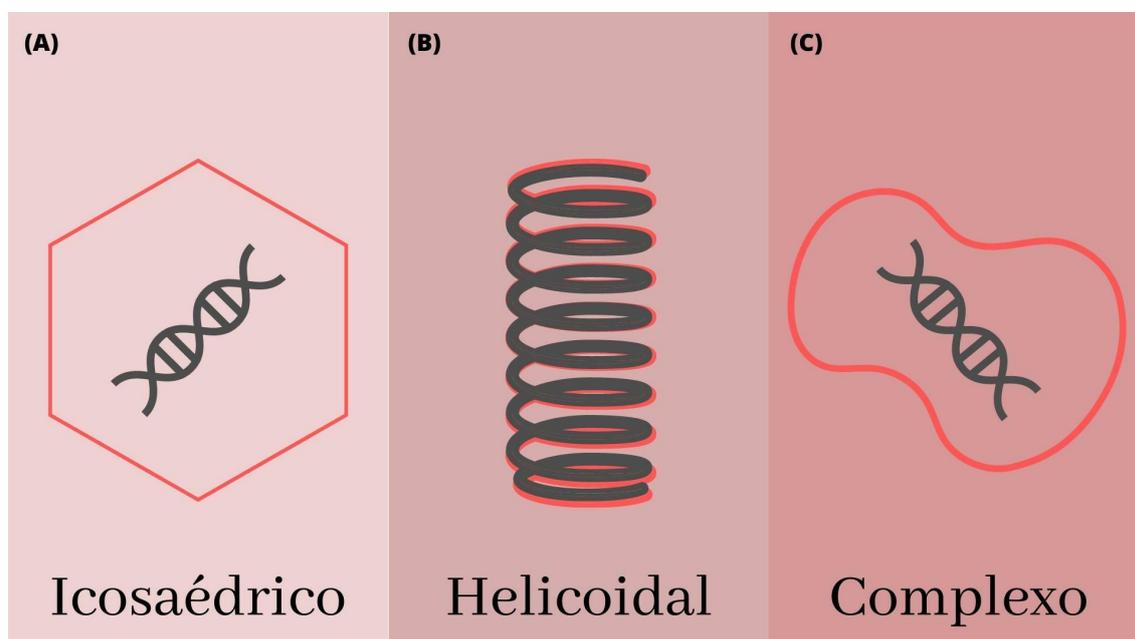
Já a segunda hipótese, a do escape, considera que os vírus podem ter surgido a partir de um escape de elementos genéticos móveis de uma célula (p. ex. retrotransposons) em conjunto com genes que seriam responsáveis pela produção do capsídeo viral e outras proteínas necessárias, posteriormente se replicando e gerando mais partículas com apenas estes elementos<sup>8</sup>. Neste caso, elementos genéticos inicialmente capazes apenas de movimentação dentro do genoma de uma única célula, teriam desenvolvido uma nova aptidão: “saltar” de uma célula para outro, mesmo em indivíduos distintos!

Por fim, a última hipótese, a da coevolução, segue uma linha diferente, e postula que os vírus e as células evoluíram independentemente e ao mesmo tempo. Dentro dessa hipótese, os vírus teriam similaridade genética com seus respectivos hospedeiros, gerando uma espécie de especificidade de interação entre eles. No momento não há uma definição indicando uma dessas hipóteses como sendo a referente à verdadeira origem dos vírus, ou mesmo uma indicação de resposta única, mas considerando a crescente aceitação dos argumentos que veem a vida como tendo-se originado a partir do RNA (Mundo do RNA), a terceira hipótese tem recebido cada vez mais espaço<sup>10</sup>.

## Um pouco sobre estrutura e replicação viral

Os vírus são partículas pequenas, geralmente menores do que as estruturas que podemos observar em um microscópio óptico. Em geral são constituídos de um capsídeo viral e um genoma, podendo também conter envelope e algumas enzimas. O capsídeo viral consiste em uma capa protéica que circunda o genoma, representada pela capa resistente do pacote na analogia que fizemos. O vírus pode ser do tipo icosaédrico, helicoidal ou complexo (**Figura 2**)<sup>11,12</sup>, ainda que formas mais raras

possam ocorrer. O genoma de um vírus pode ser DNA ou RNA, e ainda pode assumir diferentes conformações dentre esses tipos, como RNA simples fita (ssRNA), DNA simples fita (ssDNA), RNA dupla fita (dsRNA) e DNA dupla fita (dsDNA).



**Figura 2.** Tipos de capsídeos virais. Nas imagens, o capsídeo é retratado em vermelho coral, enquanto o material genético dos vírus se encontra em cinza-escuro. Aqui, apenas exemplos de vírus não-envelopados estão presentes. (A) Capsídeo icosaédrico, como um adenovírus; (B) Capsídeo helicoidal, como o do vírus do mosaico do tabaco; (C) Capsídeo complexo, como o existente em poxvirus. Figura criada pelos autores.

Além disso, o genoma pode ser segmentado, como é o caso do vírus Influenza, que possui sete – no caso do Influenza C - ou oito RNAs virais, para Influenza A e B, de diferentes tamanhos e gerando diferentes proteínas<sup>13</sup>. Essa segmentação permite a mudança antigênica que observamos nesses vírus, que rapidamente resulta em novas cepas com diferentes combinações de segmentos genéticos<sup>14</sup>. O envelope que alguns vírus possuem é obtido no brotamento a partir de suas células hospedeiras. Ou seja, ao saírem da célula, os vírus carregam pedaços de sua membrana plasmática, o que forma o envelope. Alguns vírus carregam no interior do capsídeo enzimas importantes para seu ciclo reprodutivo, como no caso do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)<sup>1,11,12,15,16</sup>.

Após a infecção do hospedeiro, o vírus deverá encontrar o local adequado para se estabelecer. A multiplicação dos vírus passa por um ciclo geral que inclui: a ligação da partícula viral à superfície da célula hospedeira, o que chamamos de adsorção; a entrada do vírus na célula, chamada de penetração; a degradação do capsídeo e liberação do material genético, chamada de desnudamento; os processos de transcrição e tradução do conteúdo genético; e a montagem de

novas partículas virais, também chamadas de vírions<sup>1,17</sup>. A **Figura 1D** ilustra simplificada um ciclo reprodutivo viral. Alguns vírus possuem estruturas e ciclos um pouco mais complexos que o padrão aqui retratado, e utilizaremos novamente o HIV como exemplo para explorar mais profundamente as possíveis estruturas e ciclos reprodutivos de um vírus<sup>1,16,17</sup>.

O HIV é um vírus de capsídeo cônico, envelopado e que apresenta duas moléculas de ssRNA como material genético. Além disso, ele é um retrovírus, o que significa que o seu genoma de RNA pode ser reescrito (retrotranscrito) para a forma de DNA, o que é necessário para que o ciclo reprodutivo deste vírus seja concretizado. Para isso, o HIV carrega em seu capsídeo a enzima transcriptase reversa (RT), que possui o potencial de sintetizar cDNA (DNA complementar) a partir de uma molécula de RNA. O cDNA viral, para ser transcrito e posteriormente traduzido, precisa ser integrado ao genoma da célula hospedeira. Para isso, o HIV também carrega em seu capsídeo a enzima integrase, que atua na inserção do cDNA viral no DNA do hospedeiro. Após a transcrição e tradução do material do vírus, uma única poli proteína, que precisa ser clivada nas diferentes enzimas e componentes estruturais do capsídeo, é formada. Para realizar a clivagem desta grande poli proteína, o HIV também carrega uma enzima protease. É a partir destas enzimas e componentes estruturais finalmente clivados que novos vírions serão formados<sup>1,16</sup>.

## Como classificamos os vírus

Apesar de ainda termos certa relutância em classificar os vírus como seres vivos por não apresentarem uma real independência nos processos de duplicação de seu material genético, e de transcrição e tradução das informações nele contidas, conforme anteriormente discutido, os vírus também são organizados via uma classificação taxonômica, podendo ser enquadrados em domínios, reinos, filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (com subclassificações se necessário). Não é possível afirmar que exista um ancestral comum a todos os vírus, mas diversas relações evolutivas são observadas entre diferentes espécies. Algumas das principais características utilizadas para classificar os vírus são: tipo de ácido nucleico genômico, semelhanças entre proteínas estruturais e replicativas e tipo de hospedeiro. Historicamente, também foi muito utilizada a Classificação de Baltimore, criada pelo prestigiado biólogo David Baltimore em 1971. Nela, os vírus estão divididos por classes conforme o processo de geração de RNAs mensageiros (mRNA), processo esse que é comum a todas as espécies e está intimamente relacionado ao tipo de ácido nucleico que o vírus carrega. A classificação é composta originalmente por 6 classes, tendo sido posteriormente ampliada para 7 classes a fim de incluir vírus de DNA de dupla fita com intermediário de RNA e transcrição reversa<sup>18,19</sup>, e se disseminou por ser um modo simples e lógico de organizar este grupo de partículas. O ICTV (Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus), que é responsável por atualizar

a taxonomia viral internacional, incorpora conceitos da Classificação de Baltimore na taxonomia oficial atual. Ela pode ser consultada na página web <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.

Um aspecto prático importante na classificação dos vírus é a distinção entre o nome do vírus e o nome da espécie. A diferenciação, conceitualmente, está na ideia de que o vírus - da raiva por exemplo - é o objeto concreto, que pode causar doença e que pode ser isolado e estudado, ao passo que a espécie viral – *Lyssavirus rabies* – é uma abstração, um conceito artificial criado pelos pesquisadores para organizar a virosfera<sup>20</sup>. Assim, vale pontuar alguns aspectos:

- o nome de um vírus nunca deve ser escrito em itálico, mesmo incluindo o nome científico do hospedeiro. Pode ser traduzido e abreviado conforme o idioma que está sendo utilizado, seguindo as regras ortográficas correspondentes. Como exemplo citaremos o vírus sincicial respiratório (VSR).
- o nome da espécie de um vírus sempre deve ser escrito em itálico. Binomial, o primeiro nome deve ter apenas a primeira letra em maiúscula, enquanto o segundo nome é livre de regramento. Este nome nunca deve ser abreviado nem traduzido. Geralmente é mencionado apenas uma vez no texto. Para menções repetidas ao vírus, é usual utilizar o nome exemplificado anteriormente, que permite abreviação. Seguindo o exemplo anterior: *Human orthopneumovirus*

Exemplos de uso correto:

- “O vírus sincicial respiratório (VSR) é atribuído taxonomicamente à família *Pneumoviridae*, gênero *Orthopneumovirus*, espécie *Human orthopneumovirus*.”
- “Um novo vírus respiratório, pertencente à espécie *Human orthopneumovirus*, foi isolado.”

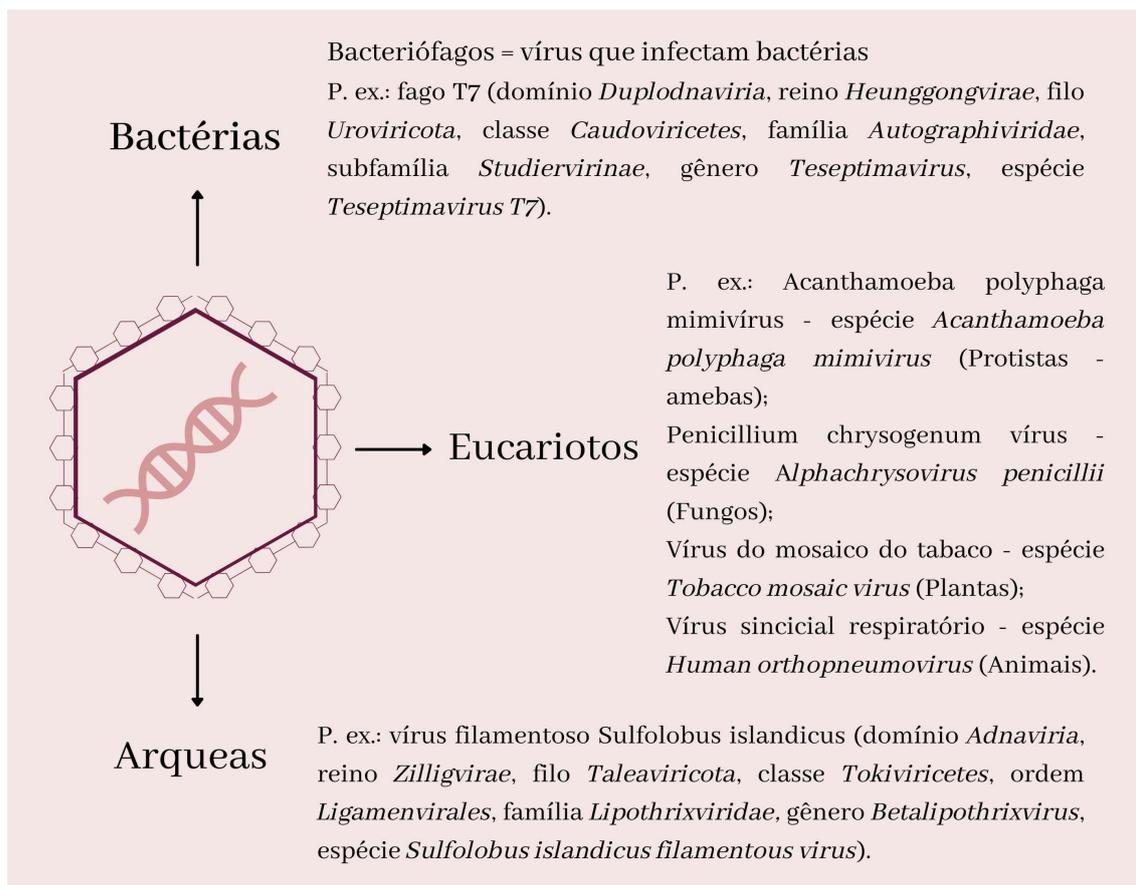
Exemplo de uso incorreto:

- “*Human orthopneumovirus* foi isolado de uma criança com bronquiolite internada em hospital em Porto Alegre.” (incorreto, pois não é possível isolar a espécie, apenas a partícula viral, portanto o nome do vírus - VSR, vírus sincicial respiratório - deveria ter sido usado).

## Onde estão os vírus?

A distribuição dos vírus na natureza é extremamente ampla. Os vírus podem ser potencialmente encontrados em qualquer local onde existam células. É importante lembrar que não são apenas células humanas, ou só as células animais ou vegetais que podem ser utilizadas como hospedeiras por vírus. Bactérias, arqueas e eucariotos, diferentes tipos celulares podem ser infectados, conforme mostra a **Figura 3**. E na ausência de células que atuem como hospedeiras, existem vírus no ambiente? Sim, na forma de vírion! Tudo vai depender da resistência do vírion ao

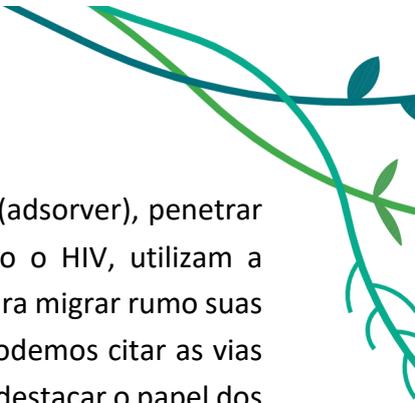
ambiente em questão. De modo geral, os vírus envelopados são menos resistentes, visto que o envelope é composto principalmente por lipídios e pode ser danificado facilmente por compostos detergentes, além de ser mais suscetível a danos por aumento de temperatura e ressecamento. No entanto, existem vírus muito resistentes, o parvovírus canino, por exemplo, é um vírus não envelopado e pode resistir no ambiente por cerca de 7 horas a 80°C e 72 horas a 56°C, quando em solução aquosa<sup>21,22</sup>.



**Figura 3.** Esquema exemplificativo da diversidade viral que infecta os seres vivos. Figura criada pelos autores.

### Um pouco sobre infecção e doença

Os vírus podem entrar em contato com o hospedeiro de diferentes maneiras, sendo o sucesso na infecção dependente da história adaptativa de cada vírus. As diferentes vias de transmissão existentes estão intimamente relacionadas com as moléculas da superfície viral, que atuam interagindo com as moléculas na superfície das células do hospedeiro. Portanto, para que a infecção seja bem sucedida, o vírus deve localizar células que tenham os receptores compatíveis com suas



moléculas ligantes de superfície, para que possam se ligar a estes receptores (adsorver), penetrar e, conseqüentemente, dar início ao processo infeccioso. Alguns vírus, como o HIV, utilizam a movimentação das células fagocíticas (células dendríticas) do sistema imune para migrar rumo suas células-alvo<sup>23</sup>. Dentre as vias mais comuns de infecção viral em mamíferos, podemos citar as vias fecal-oral, respiratória, sexual, sanguínea, cutânea e percutânea. É importante destacar o papel dos animais vetores de vírus, como o mosquito *Aedes aegypti*, na dinâmica de transmissão, infecção, entrega e entrada viral. De modo geral, os vírus infectam seu local de entrada, mas diversos tipos se espalham de forma sistêmica no organismo - é o caso do sarampo. Além disso, há adaptações em vírus que foram selecionadas ao longo do tempo e permitem que eles se espalhem de maneira eficiente, facilitando a propagação e concentração em tecidos ou fluidos que permitirão sua transmissibilidade para a comunidade<sup>24</sup>.

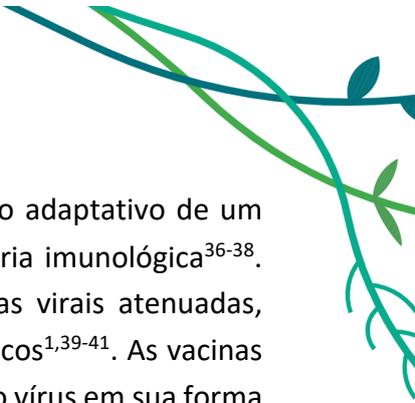
## Vírus além das doenças

É de senso comum pensar que os vírus estão sempre relacionados a doenças. Porém, eles possuem relevância também em processos importantes para o equilíbrio de ambientes e para a ecologia de todos os organismos vivos. Um exemplo é a presença dos vírus em bactérias (os bacteriófagos) e no fitoplâncton presente nos oceanos, que são essenciais para a manutenção do equilíbrio ecológico marinho<sup>25</sup>. Os vírus são os organismos mais abundantes na Terra, e, possivelmente, os mais antigos também. Foram e continuam sendo fundamentais nos processos de evolução das espécies e de genomas<sup>26</sup>. Estima-se que quase 50% do genoma humano seja constituído de elementos transponíveis e sequências de vírus incorporadas ao genoma ao longo da evolução<sup>26,27</sup>. Além disso, os vírus foram e são extremamente importantes no desenvolvimento de inovações biotecnológicas, tanto em termos de compreensão de questões básicas da biologia, em estudos de ciência básica, quanto em termos de ciência aplicada, podendo ser utilizados para o desenvolvimento de tratamentos envolvendo terapia gênica, produção de vacinas efetivas para problemas de saúde humanos e veterinários e aplicações biotecnológicas na agricultura<sup>28-31</sup>.

## Prevenção e tratamento

### Vacinas

As vacinas são o principal método de prevenção de doenças virais em nível populacional, constituindo um importante pilar da saúde pública de um país. Além da proteção individual que a vacina confere, a vacinação em massa tem o potencial de proteger mesmo indivíduos não vacinados dentro de uma mesma população, fenômeno este conhecido como imunidade de rebanho<sup>32-35</sup>.



Em geral, vacinas efetivas ativam tanto o sistema imune inato como o adaptativo de um indivíduo, sendo a resposta adaptativa a responsável pela geração da memória imunológica<sup>36-38</sup>. Resumidamente, as vacinas podem ser baseadas na inoculação de partículas virais atenuadas, inativadas, de subunidade, ou mesmo baseadas diretamente em ácidos nucleicos<sup>1,39-41</sup>. As vacinas atenuadas são constituídas pelo patógeno enfraquecido, menos virulento que o vírus em sua forma natural. O vírus enfraquecido presente neste tipo de vacina não apresenta força suficiente para provocar a doença, mas é capaz de sinalizar ao sistema imunológico eficientemente, induzindo uma resposta imune protetora. Nestes casos, o agente vacinal ainda é capaz de proliferar e dar origem a outras partículas virais, mas estas não apresentarão potencial virulento significativo. Um exemplo de vacina feita a partir de vírus atenuado é a vacina para a poliomielite (ou paralisia infantil), oferecida para crianças nas campanhas nacionais em forma de solução e aplicada em gotas.

As vacinas inativadas, diferentemente das atenuadas, não contêm o patógeno capaz de proliferar. Nestas vacinas, o patógeno foi inativado por calor, radiação ou substâncias químicas, de forma que todos os seus antígenos estarão ainda presentes, mas nenhum potencial virulento é possível. Um exemplo é a vacina para hepatite A, em que se utiliza a substância formaldeído para inativar a partícula viral. As vacinas de subunidade, por outro lado, contêm apenas alguns componentes purificados do patógeno, sendo, portanto, constituídas de fragmentos da vírion original. Assim como as vacinas inativadas, há indução de resposta imunológica protetora, sem que haja a possibilidade de desenvolvimento de uma infecção. A vacina Influenza Tetravalente é tanto inativada como de subunidade, visto que inclui quatro cepas diferentes do vírus inativadas, e fragmentos selecionados das mesmas<sup>42-47</sup>.

### **Antivirais**

Como discutido anteriormente, os vírus utilizam diversos mecanismos fisiológicos do hospedeiro para concluir seus ciclos reprodutivos. Quando pensamos no desenvolvimento de medicamentos antivirais, essa íntima relação entre as vias metabólicas usadas em conjunto com o hospedeiro representa uma das grandes dificuldades. De fato, poucas são as opções de alvos farmacológicos contra um vírus que não interfiram negativamente com a fisiologia normal do hospedeiro. Em geral, os mecanismos de ação dos antivirais são direcionados para interromper o ciclo reprodutivo do patógeno, e podem ser, por exemplo, inibidores de proteases e da DNA polimerase viral. O uso prolongado de antivirais pode ser um fator desencadeante para o desenvolvimento de resistência a esses fármacos, o que torna o cenário da terapia antiviral ainda mais complexo. Além desses exemplos citados, biofármacos com ação antiviral, como imunoglobulinas e interferons, também têm sido usados e se mostram úteis no tratamento das doenças causadas por vírus<sup>1,48-52</sup>. No

entanto, cabe salientar que o custo relativamente alto dos biofármacos é um dos limitantes para seu uso mais disseminado.

## Um exemplo atual: SARS-CoV-2 e a pandemia da COVID-19

Nos últimos meses, a discussão sobre os vírus, doenças relacionadas a eles e seu impacto na sociedade se tornou constante, dada a forte influência da pandemia da COVID-19 ao redor do mundo. Diferentes conceitos e visões a respeito de vírus e viroses foram divulgados na imprensa e nos noticiários de televisão e tornaram-se presença constante e de grande visibilidade em todas as mídias. Para evitar informações falsas ou equivocadas, é necessário esclarecer as características gerais dos coronavírus, e especificamente as características do SARS-CoV-2, o agente causador da COVID-19. É interessante comentar que o causador da COVID-19 não é o único ou o primeiro coronavírus a infectar humanos. Antes da COVID-19, outros dois vírus pertencentes à mesma família do SARS-CoV-2 causaram grandes surtos de doença em populações humanas, sendo eles o SARS-CoV e o MERS-CoV. Ambos, assim como o SARS-CoV-2, causaram síndromes respiratórias graves. Além disso, existem outros coronavírus que infectam humanos causando sintomas muito próximos ao resfriado comum. No entanto, a pandemia que vivemos agora é sem precedentes em um contexto contemporâneo, o que torna o SARS-CoV-2 um exemplo de especial e atual interesse.

### Estrutura

As partículas virais do SARS-CoV-2 possuem tamanho de 80 a 160 nm<sup>53</sup>. O SARS-CoV-2 possui como material genético uma fita ssRNA positiva com cerca de 30 kb de tamanho, e é composto por quatro proteínas estruturais e 16 proteínas não-estruturais (nsps). As proteínas estruturais incluem a proteína N, que forma o capsídeo viral, e as três proteínas que formam o envelope: M (proteína de membrana), S (proteína spike) e E (proteína de envelope). Dada a importância da proteína S, principalmente no contexto da produção de vacinas, iremos abordar com maiores detalhes as características importantes desta molécula. A glicoproteína *spike*, ou proteína S, medeia a entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Ela se projeta no exterior da partícula na forma de um homotrímero, incluindo duas subunidades funcionais, S1 e S2. A subunidade S1 consiste no domínio N-terminal e o domínio de ligação ao receptor (RBD), e, portanto, é a subunidade responsável pela ligação do vírus à célula hospedeira. Já a subunidade S2 contém domínios importantes para a fusão da partícula viral com a célula. A proteína M dá a forma para o envelope e interage com o nucleocapsídeo, sendo essencial para a montagem do vírion. A proteína E possui uma função mais ampla, atuando como um canal iônico que pode ser importante na patogênese do vírus. Por fim, a

proteína N também é importante para a montagem do vírion e atua na eficiência de transcrição do vírus<sup>53-55</sup>.

### Replicação viral

A replicação do SARS-CoV-2 tem início com o reconhecimento da célula hospedeira pela partícula viral. Esse processo envolve a interação da proteína S viral com o receptor ECA2 (ACE2) expresso na superfície das células hospedeiras. Interessantemente, foi constatado que a proteína S de SARS-CoV-2 interage com o ACE2 com maior afinidade do que a proteína S do SARS-CoV, o que poderia explicar a diferença de patogênese entre estes dois vírus aparentados. Após o reconhecimento, o vírus penetra na célula, fundindo-se à membrana celular ou a um endossomo. Com isso, há a liberação e desnudamento do RNA genômico e a subsequente tradução imediata de duas fases de leitura aberta do RNA viral, ORF1a e ORF1b. A poliproteína resultante é processada após a tradução, gerando as proteínas não estruturais. As proteínas não estruturais (nsps) possuem papéis específicos na replicação do SARS-CoV-2, formando um complexo de transcrição e replicação. Por fim, há a produção das proteínas estruturais, montagem do vírus e a liberação das partículas da célula por excitose<sup>53-56</sup>.

### De onde veio

O SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, à subfamília *Coronavirinae* e é um betacoronavírus divergente do SARS-CoV, agente causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), que causou preocupação em nível global em 2002. Curiosamente, as análises de genoma do SARS-CoV-2 mostram uma relação com identidade de 96% com um coronavírus de morcego (BatCov RaTG13), ou seja, uma relação mais próxima do que com o SARS-CoV anteriormente mencionado. Com esse dado, podemos sugerir uma origem do causador da COVID-19 em morcegos, considerando estes como reservatórios neutros do vírus (reservatórios neutros são animais que estão infectados por um determinado patógeno, mas não desenvolvem doença). No entanto, mais estudos nesse ramo ainda são necessários. Outro dado interessante é a aparente proximidade de um betacoronavírus encontrado em pangolins com cepas que infectam humanos. Uma amostra isolada do animal apresentou uma similaridade de sequência de 99% com uma amostra de um indivíduo infectado - a similaridade da sequência dos genes E, M, N, e S foi de 100, 98,6, 97,8, e 90,7%, respectivamente. Se especula, portanto, que pangolins possam ser hospedeiros intermediários do SARS-CoV-2, e que esses animais poderiam ter transmitido o vírus para pessoas suscetíveis (em um processo de “salto de patógeno”, ou *spillover* – ver o trabalho de Ellwanger e Chies neste mesmo número da revista Bio Diverso<sup>70</sup>), levando ao aparecimento da doença em humanos<sup>53-56</sup>.



O início da pandemia da COVID-19 é reconhecido como ocorrido na China, mais especificamente na cidade de Wuhan, na província de Hubei. O marco zero está geralmente relacionado a uma feira livre (*Huanan South China Seafood Market*), em que há comércio de animais vivos e produtos de caça. Nesse contexto, a interação de humanos com animais silvestres possivelmente contaminados com o SARS-CoV-2 pode ter gerado um evento de *spillover* viral, que culminou no aparecimento desse novo coronavírus em humanos. Assim, uma vez que o vírus adquiriu a capacidade de utilizar humanos como novos hospedeiros, e considerando que este vírus também apresentou um potencial de transmissão humano-humano, houve o estabelecimento do atual contexto mundial da COVID-19. Os aspectos epidemiológicos e meios de transmissão que explicam o cenário da pandemia serão mais explorados a seguir<sup>53-56</sup>.

### **COVID-19 - Epidemiologia, modos de transmissão e patogênese**

Até 24 de julho de 2022, cerca de 567.000.000 de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 haviam sido reportados mundialmente, e desses, mais de 6.300.000 de casos resultaram em morte<sup>57</sup>. A COVID-19 foi verificada em todos os continentes, com exceção da Antártica, tendo provocado muitos problemas, também relacionados com a estrutura de saúde pública, em países como a Itália e os Estados Unidos da América. No Brasil, na data de 21 de julho de 2022, registrou-se que cerca de 33.856.000 casos de COVID-19 foram notificados desde o início da pandemia, com 678.715 mortes registradas<sup>58</sup>, o que nos coloca como um dos países mais afetados ao longo da pandemia.

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente via gotículas, aerossol e fômites, também sendo identificada transmissão via fecal-oral e transmissão vertical<sup>53,55</sup>. Em geral, o SARS-CoV-2 é caracterizado como tendo baixa patogenicidade e transmissibilidade moderada, ainda que essas características possam variar em diferentes cepas, como as variantes Delta e Ômicron<sup>59,60</sup>. O R0 (número básico de reprodução) estimado para o vírus no início da pandemia variou entre 1,4 - 3,58 dependendo do período e região analisada. No Brasil, o R0 estimado em 14 de março de 2022 foi de 0,71, evidenciando uma queda na transmissão do vírus no país<sup>61</sup>.

O SARS-CoV-2 infecta principalmente o trato respiratório, gastrointestinal e sistema nervoso, podendo também acometer o trato urinário e cardiovascular<sup>53-55</sup>. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre e tosse, mas pneumonia, leucopenia e linfopenia também são achados comuns. Além desses, parâmetros bioquímicos laboratoriais podem ter alterações importantes, tais como aumento de D-dímero e bilirrubina. A doença acomete todas as idades, ainda que em idosos os sintomas possam ser especialmente mais severos. Além desse grupo, indivíduos com comorbidades e imunossuprimidos também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doença com maior gravidade. Podemos dividir as manifestações clínicas da COVID-19 em três níveis de severidade, sendo: leve, severa e crítica. Além disso, há o que chamamos de pacientes

assintomáticos, aqueles que não apresentam sintomas da doença mesmo infectados. É importante notar que pacientes assintomáticos também transmitem o vírus, com carga viral secretada semelhante à de pacientes sintomáticos. Ainda, indivíduos sintomáticos também podem apresentar períodos iniciais da infecção sem sintomas, e mesmo nessa fase, a transmissão do vírus acontece<sup>53-55</sup>.

### **Vacinas e tratamento no Brasil**

Mais de 200 vacinas e 500 fármacos candidatos para tratamento da COVID-19 foram e/ou ainda estão sendo estudados, muitos deles já existentes previamente e sendo estudados para apenas contemplar o uso na doença. No Brasil, atualmente, existem quatro vacinas aprovadas para uso pela ANVISA, são elas: Comirnaty (Pfizer/Wyeth); Coronavac (Butantan); Janssen Vaccine (Janssen-Cilag); e Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca). Além dessas, outras nove vacinas estão com estudos aprovados e outras sete com estudos em análise<sup>62</sup>. As vacinas Janssen Vaccine e Oxford/Covishield são de tecnologia recombinante, ambas utilizando vetores virais (adenovírus) que expressam a proteína spike (S) do SARS-CoV-2. A vacina Comirnaty é composta por RNA mensageiro que codifica também a proteína spike do vírus. Por fim, a vacina Coronavac possui o vírus SARS-CoV-2 inativado, sendo classificada como vacina adsorvida<sup>63,64</sup>.

Ao todo, seis medicamentos estão aprovados para uso na COVID-19 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>65</sup>. Em março de 2022, o baricitinibe foi aprovado para ser disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e em maio do mesmo ano, o Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) foi liberado para uso em casos leves da doença pelo SUS<sup>66,67</sup>. O baricitinibe já é utilizado para tratar doenças de caráter inflamatório como a artrite reumatóide e a dermatite atópica. A utilização do baricitinibe se restringe aos pacientes graves da doença causada pelo SARS-CoV-2, e seu mecanismo de ação está relacionado à diminuição da ação da IL-6 (interleucina-6), um importante mediador inflamatório. Dessa forma, é importante ressaltar que o tratamento aqui disponibilizado atua na resposta inflamatória exacerbada que pode piorar os sintomas da doença, e não possui ação antiviral direta<sup>66</sup>. Já o Paxlovid é um antiviral desenvolvido para tratar especificamente a COVID-19, combinando um novo antiviral (nirmatrelvir) com um antiretroviral já utilizado no tratamento do HIV (ritonavir), que inibe o metabolismo do primeiro fármaco, aumentando sua eficácia<sup>67</sup>.

Os outros quatro fármacos aprovados pela ANVISA são rendesivir, sotrovimabe, Evusheld (cilgavimabe + tixagevimabe) e molnupiravir<sup>65</sup>. Desses, o sotrovimabe e o Evusheld são anticorpos monoclonais que modulam a resposta imune, enquanto que o rendesivir e molnupiravir são da classe dos antivirais, e atuam diretamente contra o SARS-CoV-2. Todos esses, no entanto, também são utilizados apenas em casos de pacientes que apresentem risco de manifestações clínicas graves.



Ainda, fármacos como a hidroxicloroquina e ivermectina, ambos antiparasitários, foram investigados no contexto da COVID-19. No entanto, diversos estudos mostraram a ausência de evidência de eficácia destes medicamentos no tratamento da doença<sup>65,68,69</sup>.

## Conclusões

Os vírus são parte fundamental e indispensável do planeta, participando não somente de processos vinculados a doenças, mas também como parcela fundamental do ecossistema. A importância de tais organismos é inquestionável. No entanto, há uma tendência na literatura em associar estes organismos a malefícios, e a abordagem em relação ao potencial papel dos vírus em outras situações é bastante negligenciada. No trabalho, trouxemos aspectos básicos sobre vírus e processos patológicos, vias comuns de infecção viral e estratégias de prevenção e tratamento para as doenças causadas por estas partículas. No entanto, também comentamos sobre a importância dos vírus em avanços na ciência, na produção de novas terapias e também em processos ambientais básicos e necessários para a manutenção do planeta.

Vimos que os vírus são pequenas partículas contendo macromoléculas associadas, material genético, capsídeo viral, envelope e enzimas específicas, que necessitam da maquinaria metabólica da célula hospedeira para replicar, podendo o hospedeiro ser um organismo eucarioto, uma bactéria ou até arquea. Vimos que não há uma resposta única e certa para a questão da origem dos vírus, mas que a hipótese coevolutiva tem se destacado entre pesquisadores da área. Além disso, comentamos que apesar de não podermos classificar os vírus como seres vivos, essas partículas também obedecem a uma classificação taxonômica, sendo inseridos em domínios, reinos, filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies. Ainda, salientamos que os vírus não se encontram apenas em células hospedeiras, mas também se apresentam como vírions dispersos no ambiente, e que esses têm importância ambiental e ecológica.

A pandemia da COVID-19 nos faz refletir como interagimos com os diferentes integrantes do ecossistema. Com a emergência dessa doença e sua expansão a nível pandêmico, o interesse pela busca de informações acerca dos vírus, viroses, tratamentos e vacinas cresceu. Nesse contexto, se torna essencial a divulgação de dados e aspectos gerais dos vírus de maneira que possamos compreender e valorizar também esta face da biodiversidade. Por isso, abordamos no trabalho aspectos chave da infecção pelo SARS-CoV-2, o agente causador da COVID-19, assim como dados epidemiológicos atualizados da pandemia, vacinas e tratamentos farmacológicos utilizados no Brasil e possíveis origens do vírus na população humana.

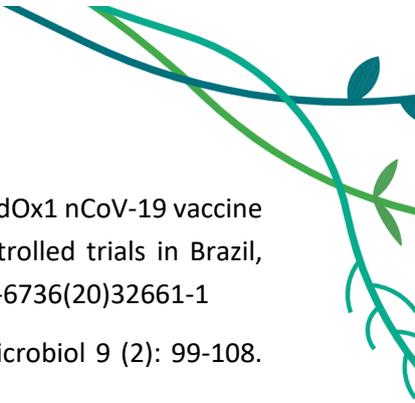
Por fim, ressaltamos que somente tendo ciência de nossa íntima relação com o ambiente, com outros animais e com os microorganismos que nos cercam é que poderemos aprender a

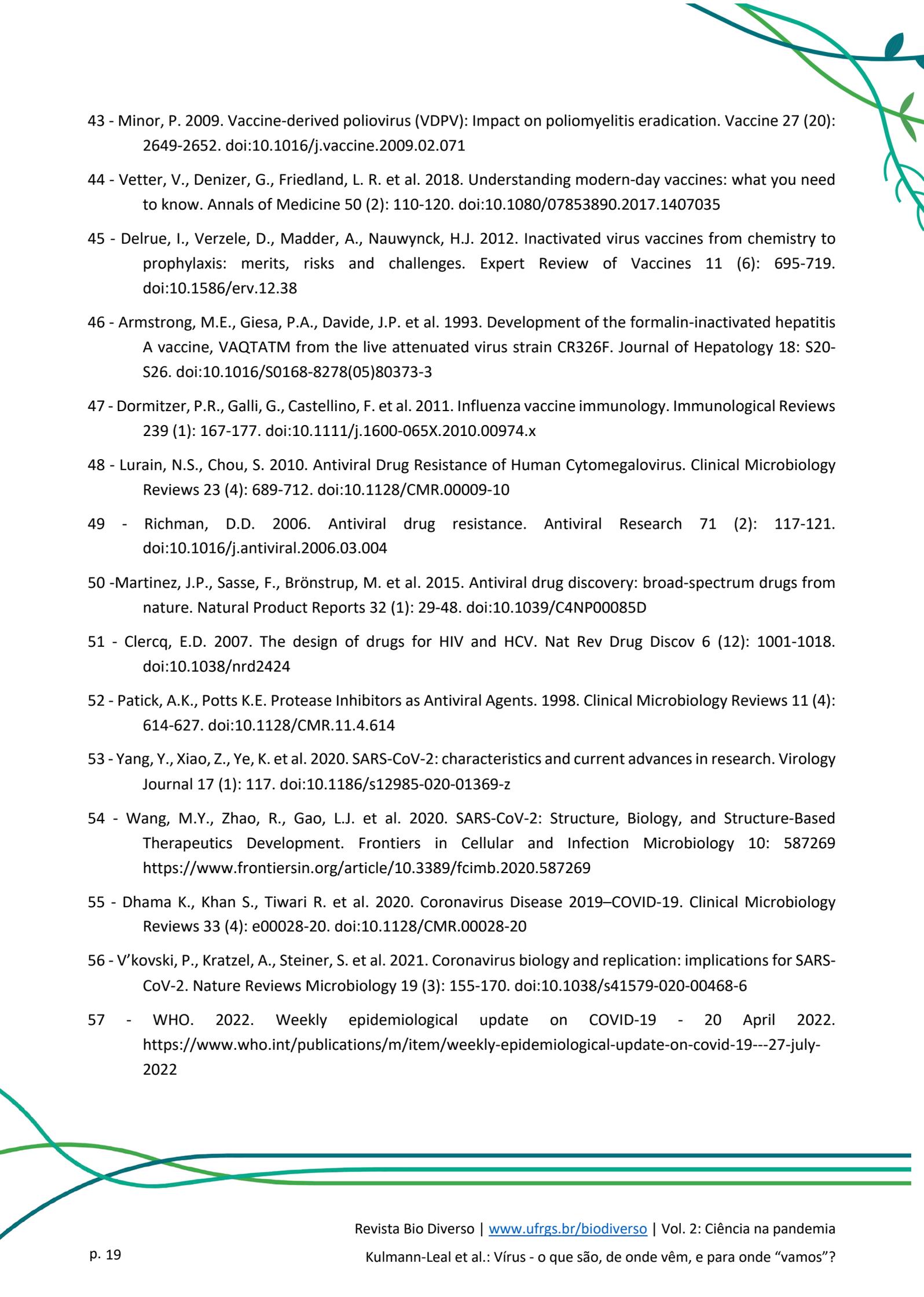
conviver em um estado de equilíbrio. É nossa responsabilidade, como seres humanos conscientes de nossas ações e de suas consequências que afetam o ambiente, buscar atitudes de conciliação com a natureza. Os vírus são parte desta natureza, e cabe a nós melhor compreender a dinâmica de suas populações, para controlar e potencialmente evitar novos eventos pandêmicos traumáticos como o exemplificado pelo SARS-CoV-2 e a doença por ele causada, a COVID-19.

## Referências

- 1 - Stephen, N.J., Britton, R. 2014. *Virologia*. 1ª edição. Elsevier, Rio de Janeiro.
- 2 - Lwoff, A.Y. 1957. The Concept of Virus. *Microbiology* 17 (2): 239-253. doi:10.1099/00221287-17-2-239
- 3 - Herrero-Urbe, L. 2011. Viruses, definitions and reality. *Revista de Biología Tropical* 59 (3): 993-998.
- 4 - Forterre, P. 2016. To be or not to be alive: How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59: 100-108. doi:10.1016/j.shpsc.2016.02.013
- 5 - Bândeá, C.I. 1983. A new theory on the origin and the nature of viruses. *Journal of Theoretical Biology* 105 (4): 591-602. doi:10.1016/0022-5193(83)90221-7
- 6 - Krupovic, M., Dolja, V.V., Koonin, E.V. 2019. Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts. *Nat Rev Microbiol* 17 (7): 449-458. doi:10.1038/s41579-019-0205-6
- 7 - Gill, S., Forterre, P. 2016. Origin of life: LUCA and extracellular membrane vesicles (EMVs). *International Journal of Astrobiology* 15 (1): 7-15. doi:10.1017/S1473550415000282
- 8 - Forterre, P., Krupovic, M. 2012. The Origin of Virions and Virocells: The Escape Hypothesis Revisited. Witzany G. (ed): *Viruses: Essential Agents of Life*, p. 43-60. Springer, Dordrecht. doi:10.1007/978-94-007-4899-6\_3
- 9 - Forterre, P. 2006. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Research* 117 (1): 5-16. doi:10.1016/j.virusres.2006.01.010
- 10 - Kaján, G.L., Doszpoly, A., Tarján, Z.L. et al. 2020. Virus–Host Coevolution with a Focus on Animal and Human DNA Viruses. *J Mol Evol* 88 (1): 41-56. doi:10.1007/s00239-019-09913-4
- 11 - Lucas, W. 2010. *Viral Capsids and Envelopes: Structure and Function*. eLS. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/9780470015902.a0001091.pub2
- 12 - Louten, J. 2016. Virus Structure and Classification. Chapter 2 in: *Essential Human Virology*, p. 19-29. doi:10.1016/B978-0-12-800947-5.00002-8
- 13 - Bouvier, N.M., Palese, P. 2008. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 26: D49-D53. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039

- 
- 14 - Haralampiev, I., Prisner, S., Nitzan, M. et al. 2020. Selective flexible packaging pathways of the segmented genome of influenza A virus. *Nature Communications* 11: 4355. doi: 10.1038/s41467-020-18108-1
- 15 - Haseltine, W.A. 1991. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1. *The FASEB Journal* 5 (10): 2349-2360. doi:10.1096/fasebj.5.10.1829694
- 16 - Kirchhoff, F. 2021. HIV Life Cycle: Overview. In: Hope T. J., Stevenson M., Richman D. (ed.): *Encyclopedia of AIDS.*, p. 1-9. Springer, New York. doi:10.1007/978-1-4614-9610-6\_60-1
- 17 - Cann, A.J. 2008. Replication of Viruses. In: Mahy, B.W.J., Van Regenmortel, M.H.V. (eds): *Encyclopedia of Virology*, p. 406-412. Academic Press. doi:10.1016/B978-012374410-4.00486-6
- 18 - Baltimore, D. 1971. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev* 35 (3) :235-241.
- 19 - Fermin, G. 2018. Chapter 2 - Virion Structure, Genome Organization, and Taxonomy of Viruses. In: Tennant, P., Fermin, G., Foster, J.E. (eds.): *Viruses*, p. 17-54. Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-811257-1.00002-4
- 20 - Zerbin, F.M., Siddell, S.G., Mushegian, A.R., et al. 2022. Differentiating between viruses and virus species by writing their names correctly. *Archives of Virology* 167(4): 1231-1234. doi:10.1007/s00705-021-05323-4
- 21 - Burrell, C.J., Howard, C.R., Murphy, F.A. 2017. Chapter 3 - Virion Structure and Composition. *Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition)*, 27-37. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00003-5
- 22 - McGaving, D. 1987. Inactivation of canine parvovirus by disinfectants and heat. *Journal of Small Animal Practice* 28 (6): 523-535. doi:10.1111/j.1748-5827.1987.tb01446.x
- 23 - Manches, O., Frleta, D., Bhardwaj, N. 2014. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. *Trends in Immunology* 35 (3): 114-122. doi:10.1016/j.it.2013.10.003
- 24 - Louten, J. 2016. Virus Transmission and Epidemiology. Chapter 5 in: *Essential Human Virology*, p. 71-92. doi:10.1016/B978-0-12-800947-5.00005-3
- 25 - Middelboe, M., Brussaard, C.P.D. 2017. Marine Viruses: Key Players in Marine Ecosystems. *Viruses* 9: 302. doi: 10.3390/v9100302
- 26 - Prosdociimi, F., Farias, S.T. de. 2020. Vírus: reinterpretando a história natural e sua importância ecológica. *Revista Helius* 3: 1791–1811.
- 27 - Mills, R.E., Bennett, E.A., Iskow, R.C., Devine, S.E. 2007. Which transposable elements are active in the human genome? *Trends in Genetics* 23: 183–191. doi: 10.1016/j.tig.2007.02.006
- 28 - Marelli, G., Howells, A., Lemoine, N.R., Wang, Y. 2018. Oncolytic Viral Therapy and the Immune System: A Double-Edged Sword Against Cancer. *Frontiers in Immunology* 9: 866. doi:10.3389/fimmu.2018.00866

- 
- 29 -Voysey, M., Clemens, S.A.C., Madhi, S.A. et al. 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 397 (10269): 99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
- 30 -Roossinck, M.J. 2011. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat Rev Microbiol* 9 (2): 99-108. doi:10.1038/nrmicro2491
- 31 - Abrahamian, P., Hammond, R.W., Hammond, J. 2020. Plant Virus–Derived Vectors: Applications in Agricultural and Medical Biotechnology. *Annual Review of Virology* 7: 513-535. doi: 10.1146/annurev-virology-010720-054958
- 32 - Martínón-Torres, F. 2021. Expected and Unexpected Effects of Vaccination. In: Vesikari, T., Van Damme, P. (eds). *Pediatric Vaccines and Vaccinations: A European Textbook*. Springer International Publishing, p. 3-14. doi:10.1007/978-3-030-77173-7\_1
- 33 - Rose, N., Andraud, M. 2017. The use of vaccines to control pathogen spread in pig populations. *Porcine Health Management* 3 (1): 8. doi:10.1186/s40813-017-0053-6
- 34 - Xue, Q. C., Ouellette, L.L. 2020. Innovation policy and the market for vaccines. *Journal of Law and the Biosciences* 7 (1): lsa026. doi:10.1093/jlb/ljaa026
- 35 - John, T.J., Samuel, R. 2000. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European Journal of Epidemiology* 16 (7) :601-606. doi:10.1023/A:1007626510002
- 36 - Auladell, M., Jia, X., Hensen, L. et al. 2019. Recalling the Future: Immunological Memory Toward Unpredictable Influenza Viruses. *Frontiers in Immunology* 10: 1400. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01400>
- 37 - Jordan, S.C. 2021. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clinical & Experimental Immunology* 204 (3): 310-320. doi:10.1111/cei.13582
- 38 - Pradeu, T., Du Pasquier, L. 2018. Immunological memory: What’s in a name? *Immunological Reviews* 283 (1): 7-20. doi:10.1111/imr.12652
- 39 - Plotkin, S. 2014. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (34): 12283-12287. doi:10.1073/pnas.1400472111
- 40 - Brisse, M., Vrba, S. M., Kirk, N. et al. 2020. Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. *Frontiers in Immunology* 11: 583077. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.583077>
- 41 - Ho, W., Gao, M., Li, F. et al. 2021. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery. *Advanced Healthcare Materials* 10 (8): 2001812. doi:10.1002/adhm.202001812
- 42 - Clem, A.S. 2011. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J Glob Infect Dis* 3 (1): 73-78. doi:10.4103/0974-777X.77299

- 
- 43 - Minor, P. 2009. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* 27 (20): 2649-2652. doi:10.1016/j.vaccine.2009.02.071
- 44 - Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L. R. et al. 2018. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine* 50 (2): 110-120. doi:10.1080/07853890.2017.1407035
- 45 - Delrue, I., Verzele, D., Madder, A., Nauwynck, H.J. 2012. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert Review of Vaccines* 11 (6): 695-719. doi:10.1586/erv.12.38
- 46 - Armstrong, M.E., Giesa, P.A., Davide, J.P. et al. 1993. Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTATM from the live attenuated virus strain CR326F. *Journal of Hepatology* 18: S20-S26. doi:10.1016/S0168-8278(05)80373-3
- 47 - Dormitzer, P.R., Galli, G., Castellino, F. et al. 2011. Influenza vaccine immunology. *Immunological Reviews* 239 (1): 167-177. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00974.x
- 48 - Lurain, N.S., Chou, S. 2010. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews* 23 (4): 689-712. doi:10.1128/CMR.00009-10
- 49 - Richman, D.D. 2006. Antiviral drug resistance. *Antiviral Research* 71 (2): 117-121. doi:10.1016/j.antiviral.2006.03.004
- 50 - Martinez, J.P., Sasse, F., Brönstrup, M. et al. 2015. Antiviral drug discovery: broad-spectrum drugs from nature. *Natural Product Reports* 32 (1): 29-48. doi:10.1039/C4NP00085D
- 51 - Clercq, E.D. 2007. The design of drugs for HIV and HCV. *Nat Rev Drug Discov* 6 (12): 1001-1018. doi:10.1038/nrd2424
- 52 - Patick, A.K., Potts K.E. Protease Inhibitors as Antiviral Agents. 1998. *Clinical Microbiology Reviews* 11 (4): 614-627. doi:10.1128/CMR.11.4.614
- 53 - Yang, Y., Xiao, Z., Ye, K. et al. 2020. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal* 17 (1): 117. doi:10.1186/s12985-020-01369-z
- 54 - Wang, M.Y., Zhao, R., Gao, L.J. et al. 2020. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10: 587269 <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.587269>
- 55 - Dhama K., Khan S., Tiwari R. et al. 2020. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews* 33 (4): e00028-20. doi:10.1128/CMR.00028-20
- 56 - V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. et al. 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* 19 (3): 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- 57 - WHO. 2022. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-july-2022>

- 58 - Ministério da Saúde. 2022. Coronavírus Brasil. Painel Coronavírus. <https://covid.saude.gov.br/>
- 59 - Moghaddar, M., Radman, R., Macreadie, I. 2021. Severity, Pathogenicity and Transmissibility of Delta and Lambda Variants of SARS-CoV-2, Toxicity of Spike Protein and Possibilities for Future Prevention of COVID-19. *Microorganisms* 9 (10): 2167. doi:10.3390/microorganisms9102167
- 60 - Jung, C., Kmiec, D., Koepke, L., et al. 2022. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol* 96 (6): e0207721. doi:10.1128/jvi.02077-21
- 61 - COVID-19 Analytics. 2022. <https://covid19analytics.com.br/>
- 62 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. 2022. Estudos clínicos com vacinas para Covid-19. Ministério da Saúde, Brasil. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/estudos-clinicos/estudos-clinicos>
- 63 - Mascellino, M.T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., Oliva, A. 2021. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infection and Drug Resistance* 14: 3459-3476. doi:10.2147/IDR.S315727
- 64 - Sharma, O., Sultan, A.A., Ding, H., Triggler C.R. 2020. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in Immunology* 11: 585354 <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.585354>
- 65 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2022. Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19. Ministério da Saúde, Brasil. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/medicamentos-aprovados>
- 66 - Casa Civil. 2022. Baricitinibe: aprovado o primeiro medicamento para tratamento da Covid-19 no SUS. Ministério da Saúde, Brasil. <https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/baricitinibe-aprovado-o-primeiro-medicamento-para-tratamento-da-covid-19-no-sus>
- 67 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2022. Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir). Ministério da Saúde, Brasil. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/paxlovid-nirmatrelvir-ritonavir>
- 68 - Tanni, S.E., Bacha, H.A., Naime, A., Bernardo, W.M. 2021. Uso de hidroxiquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 47(5): e20210236. doi:10.36416/1806-3756/e20210236
- 69 - Popp, M., Stegemann, M., Metzendorf, M.I., et al. 2021. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7. doi:10.1002/14651858.CD015017.pub2
- 70 - Ellwanger, J.H., Chies, J.A.B. 2022. Saúde Única (*One Health*): uma abordagem para entender, prevenir e controlar as doenças infecciosas e parasitárias. *Bio Diverso* 2: 42-65.