

# **ABORDAGENS TEÓRICAS E PRÁTICAS EM PESQUISA**

**ORGANIZADORA**

**Jéssica Fernanda Corrêa Cordeiro**

**ISBN 978-85-7221-556-5**

**2026**

*Andrezza Beatriz de Oliveira  
Josiane de Fátima Gaspari Dias  
Deise Prehs Montrucchio*

# **ASPECTOS VIROLÓGICOS E PATOGENÍCOS DO SARS-COV-2 E DA COVID-19**

**RESUMO:**

A COVID-19 é uma doença de origem zoonótica que emergiu em 2019 com elevada transmissibilidade e letalidade, que causou um estado de emergência de saúde mundial que evoluiu para uma pandemia, em 2020. A urgência sanitária impulsionou a comunidade científica a investigar intensivamente o agente etiológico, seus mecanismos de patogenia, e estratégias de prevenção e tratamento para a doença. Este capítulo descreve a estrutura viral do coronavírus SARS-CoV-2, bem como os processos de transmissão, infecção, e patogenia da COVID-19, com base em uma revisão abrangente da literatura. A compreensão aprofundada desses aspectos é fundamental para o manejo da enfermidade e para a saúde pública global.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemias; Virologia.

## INTRODUÇÃO

O surgimento da COVID-19 foi caracterizado por diversos casos de pneumonia viral atípicos identificados na China, em dezembro de 2019. Na primeira semana de janeiro de 2020, confirmou-se a descoberta de um novo tipo de coronavírus humano – o SARS-CoV-2, capaz de causar uma síndrome respiratória aguda grave que foi denominada “doença do coronavírus” (*Coronavirus Disease*, ou COVID-19) (OPAS, 2024).

Diante da rápida disseminação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020, e posteriormente como pandemia, em 11 de março de 2020, devido à distribuição geográfica global da doença. A ESPII foi oficialmente encerrada pela OMS em 5 de maio de 2023.

O estado de ESPII é considerado o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (RSI 2005), e nesse caso, ocorre a busca pelo aprimoramento de coordenação, cooperação e solidariedade global para interromper a propagação do agente etiológico. No Brasil, o Regulamento Sanitário Internacional foi publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2009, em uma versão traduzida.

A pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 estimulou um engajamento científico sem precedentes, focado na elucidação da estrutura viral, mecanismos de transmissão e patogenia, e na identificação de alvos moleculares para o desenvolvimento de terapias e vacinas. Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica narrativa desses aspectos cruciais do SARS-CoV-2 e da COVID-19, baseada em uma busca abrangente e não sistemática da literatura científica, incluindo a base de dados Pubmed e publicações oficiais e não oficiais, com o objetivo de fornecer informações explicativas sobre a temática.

## CORONAVÍRUS SARS-COV-2

Os vírus são entidades biológicas acelulares, constituídas por um cerne de ácido nucleico (DNA ou RNA, de filamento único ou duplo) envolto por um capsídeo proteico. Com dimensões nanométricas (usualmente na faixa de 20-30 nm), são invisíveis ao microscópio óptico e desprovidos de um metabolismo próprio, dependendo integralmente dos processos celulares de um hospedeiro para sua replicação. Alguns possuem um envelope lipídico, derivado das membranas da célula hospedeira, contendo glicoproteínas ou fosfolipídeos antigênicos virais.

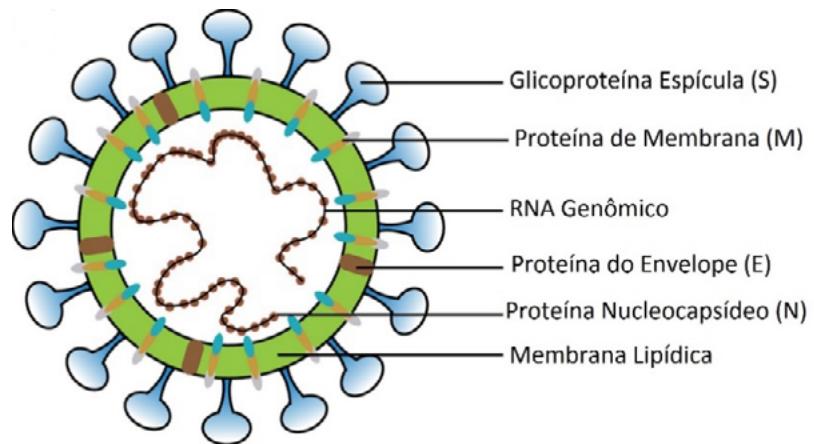
Os coronavírus (CoVs) são vírus de RNA envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e genoma de RNA não segmentado com cerca de 30kb, de fita simples e polaridade positiva, sem polimerase do vírion. A microscopia eletrônica revela espículas proeminentes em forma de clava, que conferem um aspecto de "coroa" (halo) (Malone *et al.*, 2022).

Taxonomicamente, os coronavírus pertencem à subfamília *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*. Essa subfamília é subdividida em α-, β-, γ-, e δ-coronavírus, com base na sua estrutura genômica. Primariamente, esses vírus infectam animais, como aves e mamíferos. Os α- e β-coronavírus demonstraram nas últimas décadas a capacidade de infectar humanos. Enquanto os α-coronavírus sorotipos 229E e NL63 estão associados a resfriado comum e crupe, os β-coronavírus são responsáveis por síndromes respiratórias mais severas, tais como SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda), MERS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio) e SARS-CoV-2 (coronavírus da doença de coronavírus 2019). O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido a infectar humanos, classificando-se no gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus*, espécie *Betacoronavirus pandemicum* (Schoch *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021).

## ESTRUTURA DO CORONAVÍRUS

O genoma do SARS-CoV-2 codifica dezenas de proteínas não estruturais e quatro proteínas estruturais principais: a proteína espícula (S, do inglês *spike*), a proteína do envelope (E), a proteína da membrana (M) e a proteína do nucleocapsídeo (N). A proteína N envolve o genoma de ácido ribonucleico (RNA), enquanto as proteínas S, E e M constituem o envelope viral (Figura 1). As glicoproteínas S, que se projetam da superfície viral, conferem ao coronavírus a formação da sua aparência característica de coroa (Sohag *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021).

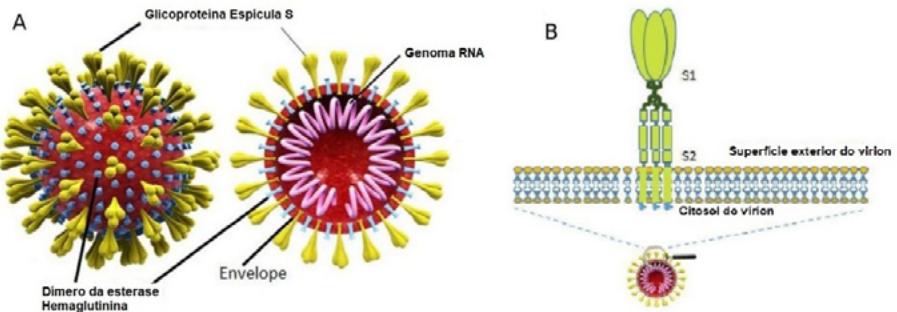
**Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2**



Fonte: Sohag *et al.* (2020).

A proteína S é a maior das quatro proteínas estruturais e consiste em uma glicoproteína homotrimérica transmembranar, que se destaca na superfície viral. Ela é crucial para determinar a diversidade das coronavíroses e o tropismo ao hospedeiro, sendo sua principal função mediar a fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira. Composta por 1273 aminoácidos, cada monômero possui aproximadamente 180 kDa (Pillay, 2020).

Figura 2 - SARS-CoV-2 com destaque à proteína S



Fonte: Pillay (2020).

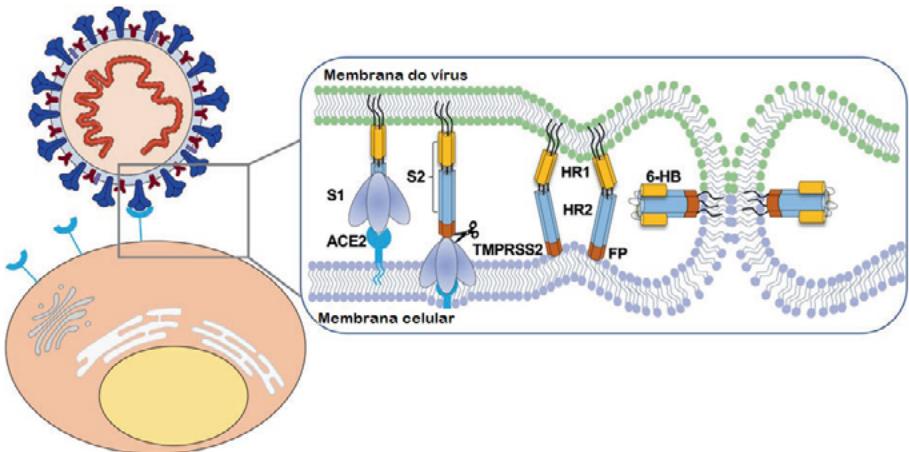
Conforme ilustrado na Figura 2, a proteína S é composta pelas subunidades funcionais S1 e S2. A subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, enquanto a S2 é essencial para a fusão das membranas celular e viral. A S1 compreende a cabeça globular (ou 'pétila'), que contém o domínio de ligação ao receptor N-terminal (*receptor binding domain*), com cerca de 200 aminoácidos e alta glicosilação com N-glicanas heterogêneas. Esses oligossacarídeos influenciam a iniciação por proteases do hospedeiro e o reconhecimento por anticorpos. Por sua vez, a subunidade S2 forma a haste da estrutura da proteína S, contendo o domínio de fusão de membrana C-terminal, seguido pelas regiões heptâmeras HR1 e HR2, o domínio transmembrânico TM e a cauda citosólica. Esta última possui resíduos de cisteína que sofrem acilação com ácido palmítico após a ligação ao receptor da célula hospedeira, induzindo uma alteração conformacional. O sítio de clivagem, entre as duas subunidades, é caracterizado pela presença de múltiplos resíduos de arginina (multibásico), indicando alta afinidade por enzimas proteolíticas (Pillay, 2020; Xue et al., 2024).

## MECANISMO DE TRANSMISSÃO E INFECÇÃO DO SARS-COV-2

Os coronavírus são primariamente transmitidos por aerossóis respiratórios, sendo que o receptor de superfície celular do coronavírus da SARS é a enzima de conversão da angiotensina do tipo 2 (ACE2), cuja expressão é alta em tecidos de órgãos como pulmões, coração, íleo, rim e bexiga. Durante o processo de infecção viral, a proteína S na superfície do vírion interage com o receptor ACE2, promovendo o reconhecimento e a fusão da membrana (adsorção e penetração), como observado na Figura 3. A subunidade S1, por meio de seu domínio de ligação ao receptor (RBD), liga-se diretamente ao resíduo 31 de Lisina da domínio-peptidase (PD) da ACE2, utilizando seu resíduo 394 de Glutamina, através de interações Van der Waals (Yan *et al.*, 2020; Malone *et al.*, 2024).

A estabilidade dessas forças moleculares determina a avidez da ligação viral. Variantes como a Ômicron apresentam mutações que otimizam essas interações, resultando em uma afinidade significativamente maior pela ACE2 em comparação com a cepa original. Do ponto de vista terapêutico, o mapeamento desses resíduos permitiu o desenvolvimento de anticorpos monoclonais desenhados para competir com esses sítios de ligação, bloqueando a entrada viral (Xue *et al.*, 2024).

Figura 3 – Interações moleculares para a entrada do SARS-CoV-2 na célula



Fonte: ZHANG et al., 2021.

Após a ligação, a proteína S é ativada por clivagem, conforme descrito por Pillay (2020), Yan *et al.* (2020), South *et al.* (2020) e Hu *et al.* (2021). Esse processo que pode ser didaticamente dividido em duas etapas:

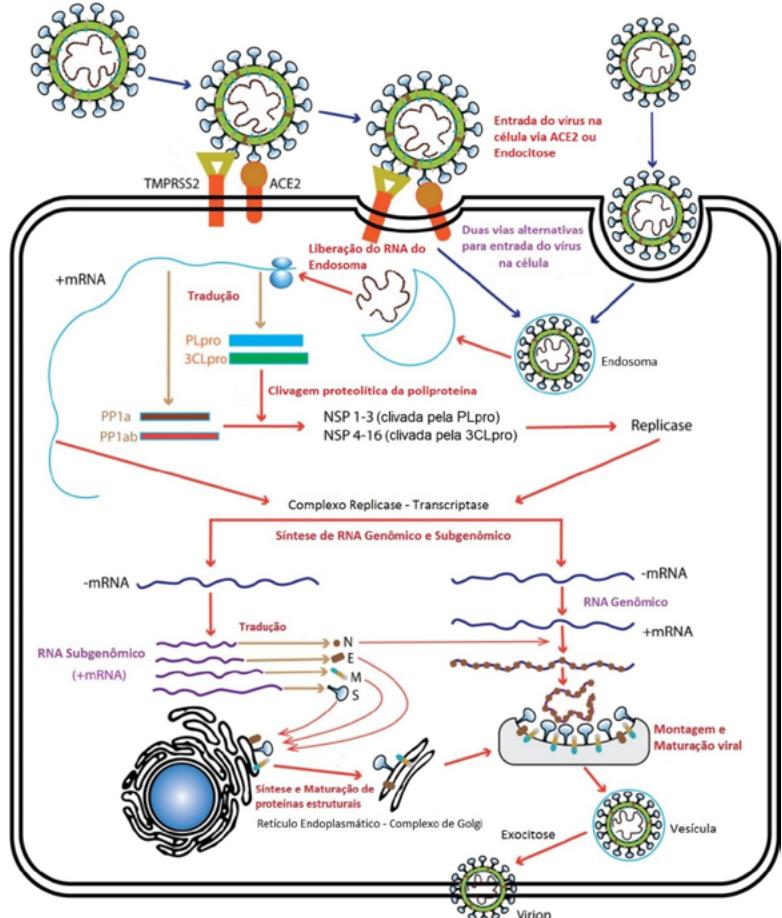
- Clivagem para iniciação: A ligação da subunidade S1 do SARS-CoV-2 à proteína ACE2 da célula hospedeira induz uma alteração conformacional na molécula, expondo um sítio de clivagem em S2. Proteases celulares, como a enzima Serino-Protease Transmembranar tipo 2 (TMPRSS2), clivam a proteína, separando as subunidades S1 e S2. Estas permanecem ligadas de forma não covalente, e a porção distal da S1 contribui para a estabilização da S2 ancorada na membrana, no estado pré-fusão;
- Clivagem para ativação: uma clivagem subsequente, em uma posição adjacente ao peptídeo de fusão dentro da

subunidade S2, é presumivelmente responsável pela ativação da proteína S para fusão na membrana, através de mudanças conformacionais irreversíveis.

A proteína S dos coronavírus é notável por sua susceptibilidade à clivagem por diversas proteases. O SARS-CoV-2, em particular, possui uma característica exclusiva entre os coronavírus que pode contribuir para sua maior patogenicidade: a presença de um sítio de clivagem de furina (sequência RPPA) no domínio entre as subunidades S1 e S2. Esse sítio também é clivado por proteases como a TMPRSS2 e a catepsina L. Após a clivagem pela protease, gerando as subunidades S1 e S2, os peptídeos HR1 (*heptad repeat 1*) e HR2 (*heptad repeat 2*) da subunidade S2 gradualmente se aproximam, formando uma banda helicoidal de seis hélices (6-HB), que facilita a fusão das membranas do envelope viral e da célula hospedeira (Zhang *et al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2022; Chen; Farzan; Choe, 2025).

Após a entrada na célula hospedeira, o coronavírus é desnudado, liberando seu material genético no citoplasma, onde ocorre todo o processo de replicação viral (Figura 4). O genoma de RNA de fita positiva é traduzido em dois grandes polipeptídeos, que são autoclivados por proteases virais (PL<sup>pro</sup> e 3CL<sup>pro</sup>). A agregação de dois dos peptídeos resultantes forma a RNA polimerase (transcriptase), que, em complexo com a RNA replicase traduzida a partir de RNA mensageiro (RNAm), replica o genoma viral. A síntese de múltiplas cópias de RNA genômico e subgenômico, juntamente com a tradução de proteínas estruturais a partir de RNAm, permite a montagem do vírus. O envelope viral é adquirido a partir do retículo endoplasmático, e não da membrana plasmática (Sohag *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

**Figura 4 – Infecção por SARS-CoV-2 e o ciclo de replicação viral**

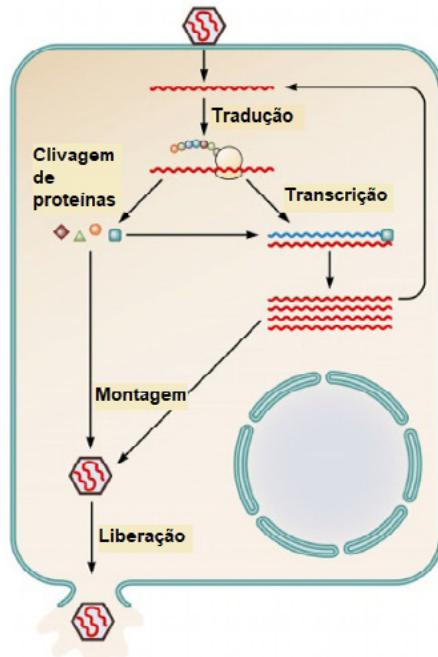


3CLpro = Protease semelhante à quimotripsina;  
 ACE2 = Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2;  
 E = Proteína do Envelope;  
 M = Proteína de Membrana;  
 N = Nucleocapsídeo;  
 PLpro = Protease semelhante à papaina;  
 S = Proteína S (Espícula);  
 TMPRSS2 = Serino-Protease Transmembranar tipo 2;  
 PP1a = Replicase de poliproteínas 1a;  
 PP1ab = Replicase de poliproteínas 1ab;  
 NSP 1-3 = Proteínas não estruturais 1 a 3;  
 NSP 4-16 = Proteínas não estruturais 4 a 16.

Fonte: Sohag et al. (2020).

Os vírus com genoma de RNA são singulares em suas estratégias replicativas, pois suas replicases são as únicas na natureza capazes de sintetizar moléculas de RNA a partir de moldes de RNA (RNA polimerase-RNA dependente, RpRd), como ilustrado na Figura 5.

**Figura 5 – Ciclos de replicação dos vírus de RNA de polaridade positiva**



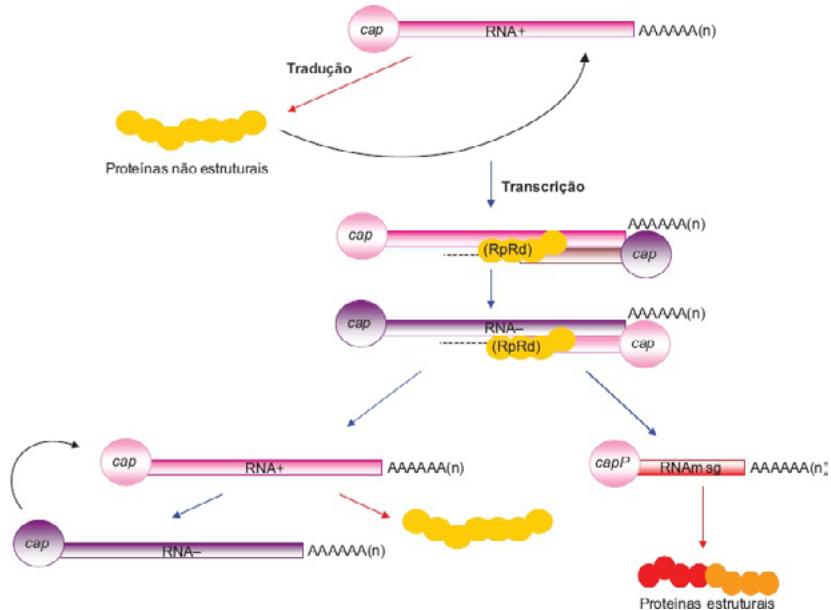
Fonte: Ramdhan e Li (2022).

Assim, o genoma do SARS-CoV-2, sendo um vírus de RNA de polaridade positiva (senso-positivo), inicia diretamente a produção de proteínas virais, incluindo as replicases que formam fatores de replicação a partir da membrana do retículo endoplasmático. Assim, a estratégia de replicação viral envolve (Figura 6):

1. Transcrição e tradução da poliproteína viral precursora: contém exclusivamente as proteínas não estruturais.

2. Processamento do precursor não estrutural (poliproteína): A poliproteína é processada por protease viral.
3. Transcrição da fita completa de RNA complementar (negativa): realizada pela replicase viral RNA polimerase-RNA dependente (RpRd) viral, utilizando o molde genômico (o mesmo RNA positivo que serviu para a síntese proteica);
4. Transcrição de RNAm subgenômicos (RNAm<sub>sg</sub>): A RpRd viral transcreve RNAm<sub>sg</sub> a partir da fita de RNA negativo recém-sintetizada, que servirão como moldes para a tradução das proteínas estruturais.
5. Transcrição de novas fitas de RNA genômico completas: A RpRd viral sintetiza novas fitas de RNA genômico a partir da fita de RNA negativo.

**Figura 6 - Replicação genômica dos vírus RNA+ que apresentam RNAm subgenômicos**



Fonte: Santos, Romano e Wigg (2015).

Os eventos de transcrição/tradução e de replicação dos genomas virais dependem dos fatores proteicos das células hospedeiras. Consequentemente, os genomas virais devem apresentar sequências sinalizadoras de tradução, transcrição e replicação comuns aos genes e elementos de replicação celulares. Assim, devem possuir modificações terminais que atuam como importantes sinais regulatórios para a expressão gênica e a replicação viral.

Em vírus de RNA de polaridade positiva, onde o genoma já funciona como RNA mensageiro (RNAm), as modificações terminais variam em tamanho e apresentam sequências de leitura abertas (ORF, *open reading frame*). Na família *Coronaviridae*, a modificação terminal no genoma envolve a adição de 7-metil-guanosina na extremidade 5' (cap 5' ou *cap leader* - UTR) e cauda poli-A (UTR-poli(A)) na extremidade 3'. A adição do cap 5' ao material genético dos coronavírus ocorre após a transcrição do RNAm, com a função de proteger e estabilizar a fita nucleotídica contra a degradação exonucleolítica 5'-3' no citosol, além de servir como sítio de ligação para o complexo de iniciação de tradução. Por sua vez, a cauda poli(A) na extremidade 3' associa-se a proteínas de ligação que a protegem contra a degradação exoribonucleolítica e estabilizam o RNAm no citoplasma (Hu *et al.*, 2021; Malone *et al.*, 2022).

Assim, os vírus da família *Coronaviridae* apresentam genoma de RNA de fita simples com cap 5' e cauda poli(A) 3' de comprimento variável, que codifica pelo menos 13 ORFs reconhecidos, organizados predominantemente de forma linear, da extremidade 5' para a extremidade 3'. A parte codificadora é flanqueada por uma região não traduzida (UTR) 5' e uma UTR 3' com função de sinalização regulatória de tradução e transcrição do RNA (Malone *et al.*, 2022).

## POTENCIAIS ALVOS MOLECULARES NO SARS-COV-2

Moléculas que desempenham papéis cruciais no ciclo de replicação, na composição da estrutura do vírion, no processo de ligação à célula hospedeira, ou que contribuem para a virulência do SARS-CoV-2, são consideradas alvos potenciais para o desenvolvimento de medicamentos e vacinas contra a COVID-19 (Muhammed, 2020).

Dentre os principais alvos, destacam-se:

- Proteína S: glicoproteína estrutural responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, mediando a virulência e a entrada do vírus na célula. Consiste no alvo molecular das vacinas (Muhammed, 2020).
- RNA-polimerase dependente de RNA (RdRp): enzima principal do complexo de replicação e transcrição viral. É um alvo primário para muitos antivirais, como o Remdesivir (Braga *et al.*, 2022).
- Protease Principal (3CL<sup>pro</sup> ou M<sup>pro</sup>): enzima essencial para o processamento das poliproteínas virais, liberando proteínas funcionais necessárias para a replicação. Sua inibição impede a maturação viral. Consistem no alvo de alguns fármacos antivirais, como o Nirmatrelvir (Joyce; Hu; Wang, 2022).
- Proteínas do Envelope (E) e da Membrana (M): Proteínas cruciais para a montagem e liberação do vírion. Menos estudadas como alvos diretos.

## DOENÇA DO CORONAVÍRUS (COVID-19)

A COVID-19 (Doença do Coronavírus) é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. A sintomatologia é variável, desde casos assintomáticos, até manifestações leves, moderadas, graves e críticas; cujos sinais mais comuns incluem: febre ou calafrios, tosse, fadiga, anorexia, dispneia, mialgia e dor de cabeça. No entanto, outros sintomas não específicos, como dor de garganta, congestão nasal ou coriza, dispneia, desconforto respiratório, sepse, trombose aguda, pressão persistente no tórax, insaturação respiratória e disfunção de múltiplos órgãos também foram reportados (Ministério da Saúde, 2025).

### ASPECTOS PATOLÓGICOS

A patogênese de COVID-19 envolve a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células humanas, por meio da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) expressa na superfície celular. A ACE2 é amplamente distribuída no organismo humano, encontrada principalmente no trato digestivo, pulmões, rins, coração, vasos sanguíneos, mas também no baço, fígado, cérebro, intestino, placenta, endotélio, e outros tecidos; o que explica a disfunção em vários órgãos observada em pacientes portadores de COVID-19. Entretanto, o pulmão parece ser o órgão-alvo mais vulnerável à doença, devido à sua ampla área de superfície suscetível aos vírus inalados, associado à larga presença de células epiteliais alveolares do tipo II (AT2), que expressam ACE2 em abundância. Isso explica o fenômeno da lesão alveolar severa observada após a infecção por SARS-CoV-2 (Lamers; Haagmans, 2022).

O curso da infecção segue os estágios:

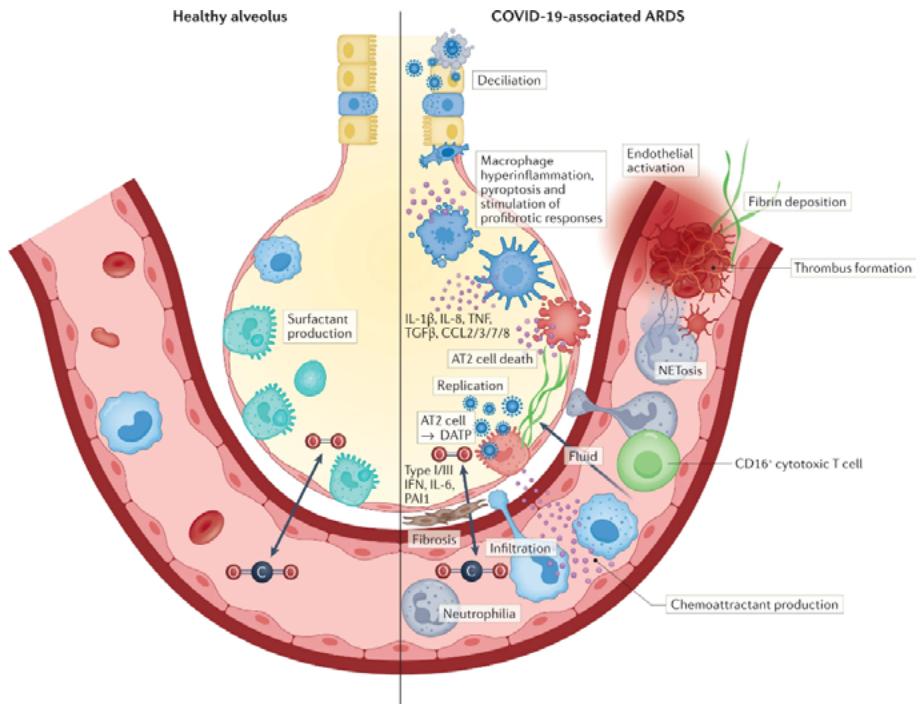
1. Invasão viral e replicação, que leva ao desenvolvimento da fase de viremia na clínica da COVID-19: Consiste na fase inicial, em que gotículas respiratórias e aerossóis contendo partículas virais de SARS-CoV-2 atingem o trato respiratório superior, infectando inicialmente as células multiciliadas da nasofaringe ou traqueia, ou as células sustentaculares da mucosa olfativa, e mantendo-se em um período de incubação média de 4-5 dias antes do início dos sintomas. Durante esse período, a replicação viral ocorre em vesículas bi-membranares, protegida da detecção por receptores citoplasmáticos de reconhecimento padrão (PRRs).
2. Resposta imune desregulada e danos múltiplos aos tecidos, que leva ao desenvolvimento da fase aguda na clínica da doença: Quando os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) do SARS-CoV-2 passam a ser reconhecidas pelo PRR citoplasmático, inicia-se uma cascata de sinalização que promove a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e interferons tipo I e tipo III, que são cruciais para o controle da infecção.
3. Desfecho da Doença: O prognóstico da doença é variável e depende de fatores como a velocidade de eliminação do vírus e a intensidade e tempo de duração da resposta inflamatória. Os desfechos podem variar desde a recuperação completa até fibrose pulmonar, disfunção de múltiplos órgãos, inflamação persistente, imunossupressão, síndrome de catabolismo, a síndrome pós-COVID-19 (COVID-19 longa) ou óbito.

Durante a fase aguda da doença sintomática, em alguns casos, pode ocorrer uma resposta inflamatória exacerbada, que contribui para a lesão tecidual e disfunção orgânica.

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRDA) foi a principal causa de internações hospitalares e óbitos durante a

pandemia, caracterizada por um padrão focal de tecido pulmonar inflamado e edemaciado, comprometendo a troca gasosa e resultando em hipoxemia. Quando a infecção atinge o trato respiratório inferior, os alvéolos são danificados, especialmente as células alveolares tipo 2 (AT2). O dano ao epitélio e endotélio pulmonar permite o extravasamento de fluido para os alvéolos, expondo a matriz extracelular subendotelial, ativando plaquetas e iniciando a cascata de coagulação, o que leva à deposição de fibrina. Simultaneamente, células imunes, como neutrófilos e monócitos, são atraídas, exacerbando a inflamação e a coagulação, culminando em tromboembolia pulmonar (TEP), desenvolvendo, assim, a SRDA associada a COVID-19 (Figura 7).

**Figura 7 – Desenvolvimento de SDRA associado a COVID-19**



Fonte: Lamers e Haagmans (2022).

Além dos pulmões, a expressão de ACE2 em outros órgãos (coração, sistema renal e trato gastrointestinal) explica a natureza multissistêmica da COVID-19, que pode causar arritmias, choque, lesão miocárdica, lesão renal aguda, disfunção hepática, entre outros. Esses efeitos podem ser atribuídos tanto ao dano direto quanto à resposta imune exacerbada pelo hospedeiro, onde citocinas e quimiocinas liberadas por células imunes ativadas contribuem para danos celulares e disfunção orgânica.

Uma parcela significativa dos pacientes recuperados da infecção pelo SARS-CoV-2 desenvolveu a síndrome pós-COVID-19, ou COVID-19 longa, caracterizada pela persistência de sintomas por mais de três meses, não atribuíveis a condições pré-existentes. Os sintomas são variados, incluindo fadiga, mal-estar pós-esforço, distúrbios do sono, dispneia, ansiedade, confusão mental, depressão, dificuldade de concentração, alterações do paladar e queda de cabelo. As hipóteses etiológicas incluem desregulação imune, persistência viral prolongada, inflamação crônica ou lesões em órgãos específicos (sistema nervoso, cardiovascular, renal) (MILL, POLESE, 2023).

## ANÁLISE

A pandemia de COVID-19, impulsionada pelo SARS-CoV-2, representou um desafio sem precedentes para a saúde global, expondo a vulnerabilidade das sociedades a patógenos emergentes e a necessidade de uma resposta científica rápida e coordenada. A elucidação da estrutura viral, dos mecanismos de transmissão, infecção e patogenia, conforme detalhado neste capítulo, foi fundamental para o desenvolvimento de estratégias de contenção, diagnóstico, tratamento e prevenção.

A rápida identificação do SARS-CoV-2 como um betacoronavírus com características genéticas e estruturais específicas,

como a proteína S e o sítio de clivagem de furina, forneceu informações cruciais sobre sua alta transmissibilidade e patogenicidade. A compreensão da interação da proteína S com o receptor ACE2, e os subsequentes eventos de clivagem e fusão de membrana, foram essenciais para o desenvolvimento de vacinas e terapias que visam bloquear a entrada viral nas células hospedeiras. Os mecanismos de replicação viral, embora sigam padrões gerais de vírus de RNA de polaridade positiva, apresentaram particularidades que foram exploradas para o desenvolvimento de antivirais. A identificação de alvos moleculares como a RdRp e as proteases virais ( $\text{PL}^{\text{pro}}$  e  $\text{3CL}^{\text{pro}}$ ) abriu caminho para a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos específicos, que se mostraram importantes no manejo da doença.

No entanto, a patogenia complexa da COVID-19, caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada e danos multissistêmicos, ressaltou a necessidade de abordagens terapêuticas que vão além do combate direto ao vírus. A SDRA, a TEP e a síndrome pós-COVID-19 (COVID-19 longa) evidenciaram a importância de entender não apenas a infecção viral, mas também as consequências a longo prazo da doença e a interação do vírus com o sistema imune do hospedeiro. A persistência de sintomas na COVID-19 longa, com suas múltiplas hipóteses etiológicas, aponta para a necessidade contínua de pesquisa para desvendar os mecanismos subjacentes e desenvolver intervenções eficazes.

É imperativo reconhecer as limitações inerentes à síntese descrita neste capítulo. Por se tratar de uma revisão narrativa, a seleção dos estudos apresentados pode refletir um viés de seleção dos autores, não seguindo o rigor metodológico de uma revisão sistemática com avaliação formal de qualidade ou risco de viés.

Ademais, a virologia do SARS-CoV-2 é um campo de evolução extremamente rápida. Desde a redação original, novas variantes (como as sublinhagens da Ômicron) e dados sobre a imunidade

híbrida e a COVID longa continuam a emergir. Portanto, parte das afirmações moleculares e clínicas aqui contidas pode tornar-se datada, exigindo que o leitor realize uma checagem constante da literatura mais recente e alinhe estas informações com as recomendações atuais das autoridades de saúde.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em retrospectiva, a pandemia de COVID-19 demonstrou a capacidade da ciência de responder a crises sanitárias globais com velocidade e inovação. Contudo, também sublinhou a importância de investimentos contínuos em pesquisa básica e translacional, vigilância epidemiológica e preparação para futuras pandemias. A colaboração internacional e o compartilhamento de dados foram pilares para o avanço do conhecimento e a implementação de medidas de saúde pública. A experiência com o SARS-CoV-2 serve como um lembrete contundente de que a saúde humana está intrinsecamente ligada à saúde animal e ambiental, reforçando o conceito de Saúde Única (*One Health*).

As lições aprendidas com a COVID-19 devem guiar futuras pesquisas e políticas de saúde, focando na prevenção, na preparação para emergências e no desenvolvimento de terapias e vacinas mais eficazes e acessíveis. A compreensão aprofundada dos aspectos virológicos e patogênicos do SARS-CoV-2, como apresentados neste capítulo, continua sendo um pilar fundamental para a proteção da saúde pública global, sendo a interface entre a virologia básica e a prática clínica um desafio contínuo. A integração de dados estruturais com desfechos clínicos é a chave para o desenvolvimento de terapias de próxima geração e para a preparação contra futuras ameaças zoonóticas.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento Sanitário Internacional - RSI 2005**. 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/regulamento-sanitario-internacional/arquivos/7181json-file-1>. Acesso em: 08 dez. 2025.
- BRAGA, T. C.; SANTOS, J. A.; CASTRO, P. P.; AMARANTE, G. W. Avanços recentes na síntese do Remdesivir, Molnupiravir (EIDD-2801) e Tenofovir: Moléculas promissoras no tratamento da COVID-19. **Química Nova**, v. 45, n. 1, p. 53-73, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170803>. Acesso em: 08 dez. 2025.
- CHEN, B.; FARZAN, M.; CHOE, H. SARS-CoV-2 spike protein: structure, viral entry and variants. **Nature Reviews Microbiology**, v. 23, n. 7, p. 455-468, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-025-01185-8>. Acesso em: 13 jan. 2026.
- HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, n. 19, p. 141-154, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Acesso em: 13 jan. 2026.
- JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, n. 23, p. 3-20, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>. Acesso em: 13 jan. 2026.
- JOYCE, R. P., HU, V.W.; WANG, J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations. **Medicinal Chemistry Research**, v. 31, p. 1637-1646, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02951-6>. Acesso em: 06 dez. 2025.
- LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, n. 20, p. 270-284, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>. Acesso em: 09 dez. 2025.
- MALONE, B.; URAKOVA, N.; SNIJDER, E. J.; CAMPBELL, E. A. Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, n. 23, p. 21-39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00432-z>. Acesso em: 13 jan. 2026.

MILL, J. G.; POLESE, J. Post-COVID Syndrome or Long COVID: A New Challenge for the Healthcare System. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 11, e20230750. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20230750>. Acesso em: 06 dez. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **COVID-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19>. Acesso em: 08 dez. 2025.

MUHAMMED, Y. Molecular targets for COVID-19 drug development: Enlightening Nigerians about the pandemic and future treatment. **Biosaf Health**, v. 2, n. 4, p. 210-216, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.07.002>. Acesso em: 08 dez. 2025.

OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde. **Histórico da emergência internacional de COVID-19**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-COVID-19>. Acesso em: 08 dez. 2025.

PILLAY, T. S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. **Journal of Clinical Pathology**, n. 73, p. 366-369. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>. Acesso em: 09 dez. 2025.

RAMDHAN, P.; LI, C. Targeting viral methyltransferases: An approach to antiviral treatment for ssRNA viruses. **Viruses**, n. 14, v. 2, p. 379-406. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14020379>. Acesso em: 09 dez. 2025.

SANTOS, N. S. O.; ROMANO, N. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 92-128, 312-400; 2015.

SCHOCH, C. L.; CIUFO, S.; DOMRACHEV, M.; HOTTON, C. L.; KANNAN, S.; KHOBANSKAVA, R.; LEIPE, D.; MCYEITH, R.; O'NEILL, K.; ROBERTSE, B.; SHARMA, S.; SOUSOV, V.; SULLIVAN, J. P.; SUN, L.; TURNER, S.; KARSCH-MIZRACHI, I. **NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools**. Database (Oxford). 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>. Acesso em: 08 jan. 2026.

SOHAG, A.A.M.; HANNAN, M.A.; RAHMAN, S.; HOSSAIN, M.; HASAN, M.; KHAN, M. K.; KHATUN, A.; DASH, R.; UDDIN, M. J. Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV -2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: A comprehensive review. **Drug Development Research**, p. 1-23. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ddr.21709>. Acesso em: 09 dez. 2025.

SOUTH, A.M.; TOMLINSON, L.; EDMONSTON, D.; HIREMATH, S.; SPARKS, M.A. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, p. 305–307, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>. Acesso em: 09 dez. 2025.

XUE, S.; HAN, Y.; WU, F.; WANG, Q. Mutations in the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and their delicate balance between ACE2 affinity and antibody evasion. **Protein Cell**, v. 15, n. 6, p. 403-418, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/procel/pwae007>. Acesso em: 13 jan.2026.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XIA, L.; GUO, Y.; ZHOU, Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, n. 367, 1444-1448, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>. Acesso em: 09 dez. 2025.

ZHANG, Q.; XIANG, R.; HUO, S.; ZHOU, Y.; JIANG, S.; WANG, Q.; YU, F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 233, p. 1-19, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00653-w>. Acesso em: 09 dez. 2025.

**Andrezza Beatriz de Oliveira**

Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Farmacêutica Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (2009-2025); Tecnologista em Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz (2025-atual).

*E-mail:* andrezza.oliveira@fiocruz.br

**Josiane de Fátima Gaspari Dias**

Doutora em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Docente do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, pesquisadora da área de Produtos Naturais.

*E-mail:* jodias@ufpr.br

**Deise Prehs Montrucchio**

Doutora em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria. Docente do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, pesquisadora da área de Farmacotécnica, Produtos Naturais e Farmacologia.

*E-mail:* dpmontrucchio@ufpr.br