

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.986>

POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

Renata Andrelina dos Santos Queiroz Silva, Giani Maria Cavalcante.

¹ Farmacêutica - Faculdade Uninassau Caruaru, Brasil. E-mail: rqueiroz860@gmail.com

² Bióloga - Instituto de Tecnologia de Pernambuco (ITEP), Recife, Pernambuco, Brasil. E-mail: gianimc@icloud.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0143-3364>

RESUMO

OBJETIVO: realizar um levantamento de potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo com coleta de dados por meio de levantamento bibliográfico e baseada na realização de uma revisão integrativa usando pesquisas que evidenciam a busca de alvos terapêuticos para covid-19, indexadas nas bases de dados NCBI, LILACS, SCIELO e Web of Science, utilizando os descritores da busca: “COVID-19”, “coronavírus”, “SARS-Cov-2”, “tratamento” e “alvos terapêuticos”, em português e inglês. **RESULTADOS:** Após aplicação de critérios de inclusão e leitura de textos completos, foram listados 11 alvos terapêuticos potenciais para o tratamento da covid-19, dentre eles, proteína spike, retículo endoplasmático e receptores de adenosina, cuja inibição interfere na replicação viral; entretanto, na maioria das informações obtidas o tratamento é baseado em estudos preliminares e limitados. **CONSIDERAÇÃO FINAL:** A análise dos estudos incluídos nessa revisão apontou a existência de diferentes alvos específicos potenciais para intervenção terapêutica da COVID-19.

DESCRITORES: COVID-19; Coronavírus; SARS-Cov-2; Tratamento; Alvos terapêuticos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this research was to conduct a survey of potential therapeutic targets for the treatment of COVID-19. **METHODOLOGY:** It is a study with data collection through bibliographic survey and from the realization of an integrative review using research that evidence the search for therapeutic targets for covid-19, indexed in the NCBI, LILACS, SCIELO databases and Web of Science by searching for the keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-Cov-2, treatment, and Therapeutic targets, in Portuguese and English. **RESULTS:** After applying the inclusion criteria and reading the full texts, 11 potential therapeutic targets for the treatment of COVID19 were included, among them peak protein, endoplasmic reticulum and adenosine receptors, whose inhibition interferes with viral replication; however, in most information, treatment is based on preliminary and limited studies. **FINAL CONSIDERATIONS:** The analysis of the studies included in this review pointed to the existence of different specific targets for therapeutic intervention by COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19. Coronavírus; SARS-Cov-2; Treatment; Therapeutic targets.

Como citar este artigo (Vancouver):

Silva RASQ, Cavalcante GM. Potenciais alvos terapêuticos para covid-19: uma revisão integrativa. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; JCS HU-UFPI. Maio - Ago. 2021; 4(2):18-25. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.986>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A covid-19 é causada pelo coronavírus, que surgiu no ano de 2020 e se caracteriza por ser potencialmente fatal, que rapidamente se tornou um problema de saúde pública global, causando uma pandemia que até junho do mesmo ano infectou 11.694.766 milhões de pessoas, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), causando cerca de 540.000 mortes^(1,2).

A covid-19 é altamente contagiosa e rapidamente pode evoluir para uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), clinicamente, se manifesta de formas diferentes, podendo ser assintomática em alguns pacientes; ou acometer pacientes com quadro de insuficiência respiratória aguda grave, principalmente indivíduos com enfermidades crônicas e idade mais avançada^(3,4,5).

Atualmente, não existem medicamentos específicos ou vacina contra a infecção por coronavírus para uma terapia potencial em seres humanos, e todas as projeções apontam que levará mais de um ano para desenvolver uma vacina, sendo assim a melhor estratégia a curto prazo é identificar alvos específicos para intervenção terapêutica^(6,7).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da COVID-19, e, assim, agregar informações a um conjunto de dados que buscam otimizar uma terapia efetiva.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa com uma avaliação documental e abordagem descritiva, cujo levantamento bibliográfico foi realizado em bancos de dados eletrônicos como: (a) National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (NCBI); (b) Literatura Latina Americana e do Caribe (LILACS); (c) Scientific Electronic Library Online (SCIELO); (d) Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE); (e) Web of Science of THOMSON REUTERS.

Foram usados os seguintes descritores da busca: “COVID-19”, “coronavírus”, “SARS-Cov-2”, “tratamento” e “alvos terapêuticos”, em português e inglês. O operador booleano utilizado foi o AND. Os limites de busca adotados basearam-se em publicações disponíveis em texto completo, com livre acesso. Foram considerados como critérios de inclusão: (a) periódicos com acesso livre e artigos disponíveis gratuitamente na íntegra, (b) artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais nos idiomas inglês e português, (c) delimitação de ano de publicação de 2020 para artigos específicos sobre a covid-19. Já os critérios de exclusão levaram em consideração os artigos que, após a identificação, por meio de títulos e resumos, não se enquadravam ao objetivo da pesquisa, artigos de revisão, livros, manuais, diretrizes, dissertações e teses, e aqueles que estavam indisponíveis para download.

Após a realização da busca nas bases de dados, a identificação e seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, a primeira por meio da leitura de títulos e resumos e a segunda pela leitura do texto completo. Os artigos selecionados foram registrados em quadros usando os softwares Microsoft Word® e Microsoft Excel®.

A pesquisa realizada encontrou um total de 11 potenciais alvos terapêuticos (QUADRO 1), considerando os critérios de inclusão e exclusão na busca destes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

QUADRO 1 – Potenciais alvos terapêuticos para terapia da COVID-19.

Potencial alvo terapêutico	Descrição
GLICOPROTEÍNA S OU PROTEÍNA SPIKE	Proteína de fusão classe I, com aparador pode dividido em três domínios topológicos principais: cabeça, caule e cauda citoplasmática, onde se identifica as subunidades S1 e S2.
TRMPRSS2	É uma enzima predominante no epitélio pulmonar relacionada a ligações peptídicas de clivagem de proteínas que possuem serina como aminoácidos nucleofílicos no local ativo.
ECA 2	É uma enzima componente do sistema renina angiotensina aldosterona, responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina I.
MMP2 E MMP9	São endopeptidases dependentes de Zinco que promovem a degradação da matriz extracelular, são fundamentais na remodelação tecidual.
RECEPTORES ADENOSINA A2A E A2B	São receptores metabotrópicos purinérgicos acoplados a proteínas G com a adenosina como ligante endógena, são dos tipos A1, A2a, A2b e A3.
KV1.3 DE LINFÓCITOS	Proteína que regula o fluxo de íons potássio e ativa rotas de sinalização em diversos tipos celulares, incluindo os linfócitos T.
RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO	Organela citoplasmática presente em células eucarióticas, associadas a síntese de proteínas.
JAK'S 1 e 2	Família de tirosina quinases intracelulares não receptoras que transduzem sinais mediados por citocinas através da via JAK-STAT.
NPS3	Macrodomínio de proteína não estrutural responsável pela iniciação da tradução por ligação a RNA mensageiro.
N7-MTASE	Enzima catalítica que metila a posição N7 da guanosina adicionada à estrutura 5'-cap dos mRNAs.
MPrO	Proteína que processo poliproteínas por ação proteolítica da enzima replicasse.

Fonte: Autoria própria.

Os coronavírus, incluindo SARS-CoV-2, são vírus de RNA de sentido positivo envoltos em lipídios. Juntamente com a membrana derivada do hospedeiro, um conjunto de proteínas estruturais fornece um andaime que envolve e contém o RNA viral de sentido positivo. Entre eles, o mais crítico é a proteína spike, ou S, que é conservada em vários graus na família Coronaviridae e desempenha um papel fundamental no anexo inicial do vírus e na fusão com a célula hospedeira⁽⁸⁾. Vários autores sinalizam que a proteína Spike medeia a entrada da célula hospedeira pela ligação à enzima conversora da angiotensina enzima 2 (ECA2) e usa esses receptores para entrar na célula do hospedeiro promovendo o pico da infecção, bem como a disseminação eficiente do SARS-COV-2^(9,10,11,12). Segundo Casalino *et al*⁽¹³⁾, bloquear essa proteína ou modular seu estado conformacional, pode interferir na ligação da proteína spike a receptores da ECA2, e por consequência modificar os aspectos de interação do vírus e comprometer sua entrada na célula hospedeira.

A serina protease transmembrana 2 (TRMPR22), é uma enzima presente no epitélio respiratório e gastrointestinal, envolvida em ligações peptídicas de clivagem de proteínas que possuem a serina como aminoácido nucleofílico no local ativos, embora sua função biológica seja pouco conhecida, estudos têm demonstrado que a ligação do SARS-Cov-2 à ECA2, por meio da proteína spike, pode ser interferida pela TRMPR22 uma vez que esta é essencial para tornar a proteína spike apta para interagir com a ECA2, neste contexto, bloquear a atividade da TRMPR22, impediria a entrada do vírus nas células e humanas a nível de trato respiratório superior, uma vez que comprometeria a interação do SARS-CoV-2 com a ECA2, e consequentemente bloquearia a entrada e a replicação do vírus na célula hospedeira^(7,14,15).

A ECA2 é uma proteína de transmembrana formada por 805 aminoácidos que possui a função de peptidase dependente da porção C terminal do substrato, cuja função é a conversão da angiotensina II

em angiotensina I, cujo gene regulador é denominado ACE2⁽¹⁶⁾. Sabe-se que a síndrome respiratória aguda grave provocada pelo novo coronavírus se relaciona com o sistema renina-angiotensina-aldosterona através da ECA2, uma vez que esta enzima funciona como receptor para o SARS-CoV-2, deste modo, mutações no gene ECA2 podem influenciar na capacidade do vírus de reconhecer e infectar uma célula humana^(8,9). Outro fator relevante que torna a ECA2 um alvo terapêutico potencial para COVID-19, é o fato de quando inibida, a ECA2, possui a capacidade em diminuir liberação de citocinas pró-inflamatórias, no qual o controle da tempestade de citocinas nos principais órgãos de localização desta enzima, que são os mesmos onde a doença se prolifera, podem influenciar na terapêutica da COVID-19^(9,13,14,15).

As metaloproteinases da Matriz (MMP2 e MMP9), são endopeptidases dependentes de Zinco que promovem a degradação da matriz extracelular, são fundamentais na remodelação tecidual⁽¹⁷⁾. Segundo Karakurt; Pir⁽¹⁸⁾, a família das MMP's regula processos de citocinas, leucócitos e remodelação matricial, desempenhando um importante papel na infecção. Karakurt; Pir⁽¹⁸⁾, acreditam que inibidores de MMP2 e MMP9 têm potencial para inibir a “tempestade de citocinas” em pacientes severamente afetados, e como já se sabe a supressão de citocinas pode influenciar na infecção por SARS-Cov-2; tudo isto faz dessas endopeptidases um potencial alvo terapêutico para a COVID-19⁽¹⁹⁾.

Os receptores de adenosina ou receptores P1 são uma classe de receptores purinérgicos que estão acoplados a proteína G tendo como ligante endógeno a adenosina, sendo encontrados Quatro tipos: A1, A2a, A2b e A3⁽²⁰⁾. Sabe-se que a adenosina é um metabólito do ATP (adenosina trifosfato), presente em todo o organismo e geralmente detectada em situações em que o ATP é sintetizado, mas não degradado, como em casos de inflamação intensa, de acordo com Tavares *et al.*⁽²¹⁾. Segundo Abouelkhair⁽²²⁾, os receptores A2A são

sensores de inflamações teciduais excessivas e conhecidos pelo seu importante efeito anti-inflamatório e de resolução da inflamação. Deste modo, a inibição destes componentes da via adenosinérgica e da sinalização de adenosina via A2A pode preservar o ATP extracelular, neutralizar os mecanismos defensivos da COVID-19 e rejuvenescer a resposta imune inata e adaptativa; promovendo a limitação da replicação viral para facilitar a produção e sinalização de IFN- β ⁽²²⁾.

De acordo com Kazama⁽²³⁾, os canais KV1.3 promovem o influxo de cálcio e desencadeiam a proliferação e ativação dos linfócitos. O aumento do cálcio citosólico estimula a fosfatase calcineurina, que desfosforila o fator nuclear das células T ativas (NFAT), causando o acúmulo no núcleo e se ligando a região promotora de genes codificadores de citocina. Quando os canais KV1.3 são suprimidos, reduz a produção de citocina, já sendo sinalizado por vários autores, que este fenômeno implica na supressão da resposta imune a partir da inibição das células T, o que promove o controle da replicação viral^(9,14,19).

O retículo endoplasmático (RE) tem a função de sintetizar as proteínas de transmembranas nos eucariotos⁽²⁴⁾. A replicação do coronavírus ocorre no citoplasma e está diretamente relacionado ao RE. Esta replicação induz o estresse e conseqüentemente a resposta proteica desdobrada nas células infectadas. Estas modulam várias vias de sinalização como as vias quinases, respostas inflamatórias, apoptose, autofagia e imunidade inata. A entrada em excesso de proteína para o sistema de encapsulamento de proteínas do RE interrompe o equilíbrio entre a demanda de síntese proteica e a capacidade de encapsulamento da organela, resultando no acúmulo de proteínas no lúmen do RE, promovendo uma resposta ao estresse e interferindo na replicação viral^(25,26).

As Janus associated Kinases (JAK), compreende uma família de quatro proteínas intracelulares (JAK1, JAK2, JAK3 e tyrosin kinase 2 [TYK2]) que estão envolvidas na transmissão de sinais de citocinas. Quando ativadas, fosforilam os resíduos de tirosina, possibilitando a regulação gênica, que resulta no papel

crucial das vias de sinalização das JAK'S nas respostas imunológicas e inflamatórias^(27,28). Sabe-se que o tratamento de tempestades de citosina foi proposto também através da sinalização de citocinas mediada por proteínas JACK'S, uma vez inibida, está via apresenta-se como uma estratégia terapêutica por síndrome de liberação de citocinas (RSC), que acarretará na desestabilização ou inibição da tempestade de citocina e conseqüentemente na resposta imunológica celular⁽²⁹⁾.

SARS-CoV-2 apresenta a proteína não estrutural 3 (NPS3), sendo este o maior e principal componente do complexo de replicação e transcrição, estas proteínas quando quebradas, pela proteinase do tipo papaína, bloqueia a resposta imune inata do hospedeiro, promovendo a expressão de citocinas⁽³⁰⁾. Esta proteína é responsável pela iniciação da tradução por se ligar simultaneamente à porção 3' do mRNA viral. O macrodomínio NPS3 é capaz de reter a capacidade da RNA-polimerase de se ligar a ADP-ribose, essa não ligação, promove uma modificação pós-traducional de proteínas catalizadas por ADP-ribose, impedindo a sinalização e reparo de danos no RNA, deste modo o NPS3 é essencial para a replicação do SARS-CoV-2, tornando-se um alvo terapêutico promissor⁽³¹⁾.

A Guanina-N7-Metiltransferase (N7-MTASE) é uma enzima encontrada no terminal C da proteína NPS4 que também inclui o domínio da exoribonuclease no terminal N; é capaz de fechar as extremidades 5' do RNA genômico viral e RNA's sub-genômico para escapar da imunidade inata do hospedeiro. O bloqueio desta enzima promove a falha no capeamento da RNA promovendo a degradação do RNA viral, dificultando a replicação de SARSC. Tudo isto, torna a N7-MTASE um alvo potencial para inibir o SARS-CoV-2⁽³⁾.

A proteína 3CLPro-Cisteína-protease tipo 3-quinotripsina (3CLPro), também conhecida como MPro, é uma proteína dimérica, que contém duas unidades denominadas promotores, no qual cada uma tem três domínios. Está presente no SARS-CoV-2 que processa poliproteínas por ação proteolítica da enzima replicase (PP1a e PP1b) para liberar polipeptídeo funcional. Está

proteína é essencial para a replicação viral, e sua inibição afeta diretamente o processo de transcrição⁽¹⁹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos incluídos nesta revisão apontou a existência de 11 potenciais alvos específicos para intervenção terapêutica da COVID-19, os quais indicam que o bloqueio desses alvos, pode interferir na replicação viral e na resposta imune do hospedeiro infectado pelo coronavírus. No entanto, a continuidade de estudos que buscam identificar alvos terapêuticos a curto prazo é, atualmente, a melhor estratégia.

REFERÊNCIAS

- 1 - Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* [internet]. 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/>
- 2 - World Health Organization [internet]. Geneva; c2020 [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
- 3 - Selvaraj C, *et al.* Structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation of SARS-CoV-2 Guanine-N7 methyltransferase (nsp14) for identifying antiviral inhibitors against COVID-19. *Journ of Biomolecular Structure and Dynamics* [internet] 2020 [acesso 09 jul 2020]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com>
- 4 - Falavigna M, *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da covid-19. Consenso da associação de medicina intensiva brasileira, da sociedade brasileira de infectologia e da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. *Rev Brasileira de Terapia Intensiva*. [internet]. 2020. [acesso 09 jul 2020]. Disponível <http://rbti.org.br/artigo-listar>
- 5 - Monte L, *et al.* Complicações atípicas e características clínico-epidemiológicas do COVID-19: uma revisão integrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [internet. 2020. [acesso 10 jul 2020]. Disponível em <https://www.index.php/saude/article/1937>.
- 6 - Kelly JA, Dinman JD. Structural and functional conservation of the programmed -1 ribosomal frameshift signal of SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *BioRxiv* [internet]. 2020. [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.
- 7 - Li J.; Zhan P, Liu X. Targeting the entry step of SARS-CoV-2: a promising therapeutic approach. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [internet]. 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0195-x>.
- 8 -Chen W, Strich U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview *Current Tropical Medicine Reports*. [intener] 2020a. [acesso em 08 jul 2020] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40475-020-0020>.
- 9- Baig MS, Alagimuthi M, Rajpoot S, Saquib U. Identification of a potential peptide inhibitor of SARS-Cov-2 targeting its Entry into the Host Cells. *Drugs in Research & Develop*. [internet]. 2020. [acesso em 10 jul 2020]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-020-00312-5#citeas>.
- 10 - Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh J, Akhtar A. Coronavirus (COVI-19): A review of clinical features diagnosis and treatment. *Cureus* [internet]. 2020. [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170025/>.
- 11 - Zhang P, *et al.* Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike proteins for serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv Preprint* [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/>
- 12 - Wan S *et al.* Linical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology* [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020] Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25783>.

13 - Casalino L et al. Shielding and Beyond: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein. *BioRxiv* [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.11.146522v1>.

14 - Araújo IG, Morais ACLN. 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). *Inter Journ of Medicina and Health*. [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020] Disponível em: <https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/110/113>.

15 - Sallenave JM, Guillot L. Innate Immune Signaling and Proteolytic Pathways in the Resolution or Exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: Key Therapeutic Targets? *Frontiers Immunology* [internet] 2020. [acesso 10 jul 2020] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01229/full>.

16 - Vaduganathan M et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine* [internet] 2020. [acesso 08 jul 2020] Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>.

17- Chen G, Ge D, Zhu B, Shi H, Ma Q. Upregulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) andMMP2/TIMP2 ratios may be involved in lipopolysaccharide- induce acute lung injury. *Journ of Inter Medical Research*. [internet]. 2020 [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520919592>. Acesso em 08/07/2020.

18 - Karakurt HU, Pir P. Integration of transcriptomic profile of SARS-Cov-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks. *Turkish Journal of Biology* [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595353/>.

19 - Kumar S. COVID-19: A Drug Repurposing and Biomarker Identification by Using Comprehensive Gene-Disease Associations through Protein-Protein Interaction Network Analysis. *Preprints* [internet] 2020. [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0440/v1>.

20 - Ramírez S, Pauca E. Utilidad de la Resonancia Magnética Cardíaca con Estrés Farmacológico para valorar Isquemia Miocárdica. *Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [internet]. 2020. [acesso 10 jul 2020]. Disponível em: <http://167.114.115.65/index.php/apccc/article/view/8/4>.

21 - Tavares LP et al. Blame the signaling: Role of cAMP for the resolution of inflammation. *Pharmacological Research* [internet]. 2020. [acesso 08 jul 2020] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0954682020300000>

22 - Abouelkhair MA. Targeting the CD73-adenosine axis in COVID-19 immunotherapy 2. *OSF Preprints* [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020]. Disponível em: <https://osf.io/9b2hu>.

23 - Kazama I. Targeting lymphocyte Kv1.3-channels to suppress cytokine storm in severe COVID-19: Can it be a novel therapeutic strategy? *Drug Discoveries & Therapeutics* [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581194/>.

24 - Herrera ME. Estructura de la partícula viral, organización del genoma y ciclo de replicación. *Rev Integralização Universitária em Salud* [intenet]. 2020. [acesso 13 jul 2020]. Disponível em: <file:///C:/Users/gimar/Downloads/907-Texto%20del%20artículo-1870-2-10-20200519.pdfRIUS>.

25 - Anastasopoulou S, Mouzaki A. The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. *Achaiki Iatriki* [internet] 2020. [acesso em 13 jul 2020]. Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/Mouzaki_Athanasia/publication/340429237_The_biololoy-of-SARS-CoV-2-and-the-ensuing-COVID-19.pdf.

26 - Sureda A, *et al.* Endoplasmic reticulum as a potential therapeutic target for covid-19 infection management? European Journal of Pharmacology [internet] 2020 [acesso 09 jul 2020] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

27 - Gadina M, *et al.* Translating Jaks to JAKinibs. Journ of Immunology [internet]. 2020 [acesso 13 jul 2020]. Disponível em: <https://www.jimmunol.org/content/204/8/2011.abstr.act>.

28 - Santos D, Mendes S, Morgado, M. Inibidores das Janus Associated Kinases na terapêutica farmacológica. Rev Portuguesa de Farmacoterapia [internet]. 2020. [acesso 13 jul 2020] Disponível em: <file:///C:/Users/gimar/Downloads/127-Texto%20Artigo-289-1-10-20170418.pdf>.

29 - Lou W *et al.* Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. Trends in Pharmacological Sciences [internet] 2020. [acesso em 17 jul 2020] Disponível em:

<https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/>

30 - Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. Genomics [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>

31 - Sapova N *et al.* Hidden genomic diversity of SARS-CoV-2: implications for qRT-PCR diagnostics and transmission. BioRxiv [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337385/pdf/nihpp-2020.07.02.184481.pdf>.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 31/07/2020

Aprovado: 13/04/2021

Publicação: 29/10/2021

Endereço para correspondência: Giani Maria Cavalcante. Instituto de Tecnologia de Pernambuco (ITEP). Av. Prof Luiz Freire, 700. Cidade Universitária, Recife – PE. CEP 50.740-545. Faculdade Uninassau Caruaru (UNINASSAU). BR 104, KM 68, n 1215 - Agamenon Magalhães, Caruaru - PE, 55000-000. Brasil. E-mail: gianimc@icloud.com