

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/03/2028.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, LETRAS E CIÊNCIAS EXATAS – CAMPUS DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

MIKAEL SANTANA DOS SANTOS

**Avaliação do efeito antiviral de *trans*-chalcona e equinatina em cultura de
células A549 contra o hRSV**

São José do Rio Preto

2026



MIKAEL SANTANA DOS SANTOS

Avaliação do efeito antiviral de *trans*-chalcona e equinatina em cultura de células A549 contra o hRSV

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Octávio Regasini

Coorientador(a): Profa. Tit. Fátima Pereira de Souza

São José do Rio Preto

2026

S237a Santos, Mikael Santana

Avaliação do efeito antiviral de trans-chalcona e equinatina em cultura de células A549 contra o hRSV / Mikael Santana Santos. -- São José do Rio Preto, 2026

54 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Luís Octávio Regasini

Coorientadora: Fátima Pereira de Souza

1. Antivirais. 2. hRSV. 3. A549. 4. Chalconas. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa apresentou impacto científico relevante ao contribuir para a identificação e caracterização de novos candidatos antivirais contra o vírus sincicial respiratório humano (hRSV), um patógeno de alta prevalência, principalmente em crianças e idosos, que necessitam de opções terapêuticas específicas. Ao investigar a atividade antiviral da *trans*-chalcona e da equinatina em modelos celulares pulmonares, o estudo ampliou o conhecimento sobre o potencial farmacológico de derivados de chalconas, compostos naturais estruturalmente versáteis e ainda pouco explorados no contexto de infecção por RSV. Do ponto de vista científico os resultados podem contribuir para o entendimento de possíveis mecanismos de ação envolvidos na inibição viral. Essas informações são particularmente relevantes pois ajudaram a preencher lacunas ainda existentes na compreensão da interação de compostos bioativos com o hRSV. Sob a perspectiva de saúde pública, a identificação de substâncias com atividade antiviral e perfil citotóxico favorável pode a longo prazo, subsidiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e acessíveis, especialmente para grupos vulneráveis como lactentes, crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos, que concentram as maiores taxas de hospitalizações e mortalidade associadas ao hRSV. Além disso, ao explorar metabólitos especializados de plantas como fontes de antivirais, esta pesquisa se alinha a abordagens inovadoras e sustentáveis no desenvolvimento de fármacos, contribuindo para o avanço do conhecimento e tecnológico na área de virologia e quimioterapia antiviral. Nesse contexto, o estudo está em consonância com o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 da Agenda 2030 da ONU, ao buscar soluções científicas para um problema relevante de saúde pública global.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research presented significant scientific impact by contributing to the identification and characterization of new antiviral candidates against human respiratory syncytial virus (hRSV), a highly prevalent pathogen, particularly affecting children and the elderly, who require specific therapeutic options. By investigating the antiviral activity of *trans*-chalcone and echinatin in pulmonary cell models, this study expands current knowledge on the pharmacological potential of chalcone derivatives, which are structurally versatile natural compounds that remain underexplored in the context of RSV infection. From a scientific perspective, the results may contribute to the understanding of possible mechanisms of action involved in viral inhibition. This information is particularly relevant, as it helps to fill existing gaps in the understanding of interactions between bioactive compounds and hRSV. From a public health perspective, the identification of compounds with antiviral activity and a favorable cytotoxicity profile may, in the long term, support the development of safer and more accessible therapeutic strategies, especially for vulnerable groups such as infants, children, the elderly, and immunocompromised individuals, who account for the highest rates of hospitalization and mortality associated with hRSV. Furthermore, by exploring plant-derived specialized metabolites as sources of antiviral agents, this research aligned with innovative and sustainable approaches to drug development, contributing to scientific and technological advances in the fields of virology and antiviral chemotherapy. In this context, the study is consistent with the Organization of United Nations 2030 Agenda Sustainable Development Goal (SDG) 3, as it seeks scientific solutions to a relevant global public health problem.

MIKAEL SANTANA DOS SANTOS

Avaliação do efeito antiviral de *trans*-chalcona e equinatina em cultura de células A549 contra o hRSV

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Data da defesa: 03/ 03/ 2026

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
UNESP - Campus de São José do Rio Preto.

Prof. Dr. Guilherme Rodrigues Fernandes Campos
UNESP - Campus de São José do Rio Preto.

Dra. Livia Sacchetto Pengo
UNICAMP- Campinas

Dedico esse trabalho aos meus pais pelo apoio constante na formação acadêmica e pela graça da vida.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças ao apoio e à colaboração de muitas pessoas, às quais expresso minha mais profunda gratidão.

Agradeço aos meus pais, Josefa Cardoso e Beroaldo Santana, por terem feito escolhas difíceis e por terem oferecidos quilo que muitas vezes não tiveram. Obrigado pelo apoio e pelo incentivo constante minha trajetória profissional.

À minha avó, Maria de Lurdes, sou profundamente grato pelo afeto e pelos abraços que sempre renovam minhas forças e me lembram que a vida pode ser, ao mesmo tempo, simples e grandiosa. À minha tia, Mírian Cardoso, agradeço a presença constante, traduzida em palavras e gestos de encorajamento que me sustentam desde o início da minha jornada acadêmica. Aos meus irmãos Daniel, Miquéias e Ismael por torcerem sempre por mim.

Agradeço ao André Felipe, seus cuidados diários e seus abraços são fonte de amparo e segurança me reafirmando que sou amado. Sua confiança em minha capacidade, foram essenciais para que eu conseguisse adiante. Por tantos outros motivos, registro meu amor e admiração.

Ao meu orientador, Luis Octávio Regasini, agradeço por ter sido a ponte para minha entrada na UNESP e por me receber em seu laboratório. Sou grato pela oportunidade concedida e pelos ensinamentos que contribuíram para minha formação ao longo desta jornada.

À minha coorientadora, Fátima Pereira de Souza, deixo meu sincero agradecimento pela presença constante ao longo desta trajetória. Sua orientação, conduzida com firmeza, cuidado e sensibilidade, foi essencial não apenas para minha formação acadêmica, mas também para meu crescimento pessoal. A atenção dedicada ao nosso bem-estar, aliada aos ensinamentos compartilhados nas conversas do dia a dia, tornou essa caminhada mais segura e leve. Obrigado por acreditar em mim e por me lembrar, tantas vezes, do que somos capazes.

Agradeço aos meus amigos/irmãos, que foram fundamentais desde a graduação até a conclusão desta trajetória. Em especial, ao João Scapin, pelo apoio diário, pelo ombro amigo e pelo suporte emocional que tornaram os dias mais leves, além dos muitos momentos de alegria compartilhados. Ao Alexandre, Breno, Túlio, Júlia, Tufi, Nathália, Carol Pedroso, Gabriela e Matheus, agradeço por vibrarem genuinamente a cada conquista e por caminharem comigo ao longo desse percurso.

Aos meus companheiros de laboratório, agradeço a convivência e pelos aprendizados ao longo desta trajetória. Em especial, à Jéssica Maróstica, pela disponibilidade constante em ajudar, apesar dos seus inúmeros afazeres, e pela forma cuidadosa e clara com que compartilha seus conhecimentos, sempre incentivando a autonomia e a confiança. À Ana Luiza, agradeço pela parceria e dedicação, cuja contribuição foi importante para a realização deste trabalho, especialmente pelo tempo e esforço compartilhados nos experimentos ao longo deste percurso. Agradeço à Luana pela colaboração constante no laboratório, especialmente na preparação dos materiais facilitando e contribuindo de forma fundamental para o andamento das atividades experimentais. Ao Jefferson Busso, por inicialmente me ajudar ensinando-me os primeiros passos no cultivo celular. Ao Paulo de Tarso, agradeço a disposição de sempre se prestar a ajudar principalmente nas questões químicas.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), em especial ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas e ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, agradeço pelo acolhimento, pela estrutura oferecida e pela oportunidade de crescimento acadêmico.

A todos, o meu mais sincero muito obrigado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –Brasil (CAPES)– 88887.

RESUMO

O Vírus Sincicial Respiratório Humano (hRSV) é a principal causa de infecções respiratórias agudas e hospitalizações em crianças menores de cinco anos, idosos e indivíduos com comorbidades. Atualmente, a ribavirina é a única farmacoterapia antiviral aprovada para o tratamento das infecções pelo hRSV; entretanto, seu uso é limitado devido ao alto custo, toxicidade e ação inespecífica. As estratégias profiláticas incluem a administração de anticorpos monoclonais, como palivizumabe e nirsevimabe, indicados para grupos de alto risco. Diante desse cenário, a busca por novas alternativas terapêuticas seguras e acessíveis torna-se essencial. Nesse contexto, as chalconas têm despertado interesse devido às suas propriedades farmacológicas, incluindo atividades antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito antiviral da *trans*-chalcona e da equinatina contra o hRSV em células pulmonares A549. As substâncias foram inicialmente avaliadas quanto à sua citotoxicidade, sendo selecionadas concentrações com viabilidade celular $\geq 80\%$. A atividade antiviral foi analisada por ensaios baseados em fluorescência e luminescência, utilizando os vírus recombinantes rgRSV e rA2-RLuc. A equinatina apresentou atividade antiviral significativa, em 24 horas pós-infecção (hpi), a substância promoveu até 68% de inibição viral na concentração de 50 μM , efeito que foi mantido em 48 hpi, alcançando 67% de inibição viral. Em contraste, a *trans*-chalcona apresentou efeito antiviral limitado, atingindo 34,2% de inibição em 24 hpi na maior concentração testada, com redução para 20% em 48 hpi. A análise das curvas concentração–resposta revelou que a equinatina apresentou IC_{50} de 23,6 μM em 24 hpi e 21,8 μM em 48 hpi, associados a índices de seletividade (IS) de 7,8 e 6,2, respectivamente. Por outro lado, a *trans*-chalcona apresentou IC_{50} superiores a 83 μM em ambos os tempos, com IS de 3,5. Em conjunto, esses resultados indicam que a equinatina possui um perfil antiviral mais favorável, possivelmente associado à interferência em etapas intracelulares do ciclo replicativo do hRSV, destacando seu potencial como candidata para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: atividade antiviral; hRSV; equinatina; *trans*-chalcona; célula A549.

ABSTRACT

Human Respiratory Syncytial Virus (hRSV) is the leading cause of acute respiratory infections and hospitalizations in children under five years of age, as well as in elderly individuals and patients with comorbidities. Currently, ribavirin is the only antiviral pharmacotherapy approved for the treatment of hRSV infections; however, its use is limited due to high cost, toxicity, and nonspecific activity. Prophylactic strategies include the administration of monoclonal antibodies, such as palivizumab and nirsevimab, which are indicated for high-risk populations and administered prior to periods of increased viral circulation. In this context, the search for new, safe, and accessible therapeutic alternatives is of great importance. Chalcones have attracted attention due to their pharmacological properties, including antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities. The present study aimed to evaluate the antiviral effects of *trans*-chalcone and echinatin against hRSV in pulmonary A549 cells. Initially, the compounds were assessed for their cytotoxicity, and concentrations yielding $\geq 80\%$ cell viability were selected. Antiviral activity was evaluated using fluorescence- and luminescence-based assays with recombinant viruses rgRSV and rA2-Rluc. Echinatin exhibited significant antiviral activity, at 24 hours post-infection (hpi), the compound achieved up to 68% viral inhibition at 50 μM , an effect that was maintained at 48 hpi, reaching 67% viral inhibition. In contrast, *trans*-chalcone showed limited antiviral activity, reaching 34.2% inhibition at 24 hpi at the highest concentration tested, with a reduction to 20% at 48 hpi. Concentration–response curve analysis revealed that echinatin presented IC_{50} values of 23.6 μM at 24 hpi and 21.8 μM at 48 hpi, associated with selectivity indexes (SI) of 7.8 and 6.2, respectively. On the other hand, *trans*-chalcone exhibited IC_{50} values above 83 μM at both time points, with SI values 3.5. Collectively, these results indicated that echinatin displayed a more favorable antiviral profile, possibly associated with interference in intracellular stages of the hRSV replicative cycle, highlighting its potential as a candidate for the development of new therapeutic strategies against hRSV.

Keywords: antiviral activity; hRSV; echinatin; *trans*-chalcone; A549 cells.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Incidência (A) e mortalidade (B) de SRAG por vírus respiratório, segundo faixa etária. Brasil, semana epidemiológica 34 de 2025. 16
- Figura 2 – Representação esquemática do hRSV. (a) Estrutura viral com glicoproteínas G (azul), F (vermelho) e SH (vermelho) no envelope; proteína M (laranja) abaixo do envelope; RNA genômico associado à proteína N (cinza); complexo da polimerase com as proteínas P (ciano) L (roxo) e M2-1 (amarelo). (b) Genoma de RNA de fita simples (cinza) codificando 11 proteínas. NS1 e NS2 não estão presentes no vírion. 17
- Figura 3 – Representação esquemática do ciclo replicativo do hRSV. Proteína de fusão F (azul-escuro); proteína de adesão G (laranja); proteína hidrofóbica SH (azul-claro); polimerase L (cinza); nucleoproteína N (cinza-escuro); proteína de matriz M (roxo); proteína M2-1 (verde-claro); fosfoproteína P (vermelho). 20
- Figura 4 – Estrutura química da *trans*—chalcona. 23
- Figura 5 – Estrutura química da equinatina. 26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A549	Linhagem celular epitelial de adenocarcinoma alveolar humano
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BEAS-2B	Linhagem celular epitelial brônquica humana
CC₅₀	Concentração citotóxica para 50% das células
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FDA	Food and Drug Administration
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HepG2	Linhagem celular de hepatocarcinoma humano
HIV	Human immunodeficiency vírus
hRSV	Human respiratory syncytial vírus
IC₅₀	Inhibitory concentration able to reduce effects in 50%
IFN	Interferon
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IRAs	Infecções respiratórias agudas
ISL	Isoliquiritigenina
LucRSV	Vírus RSV com gene repórter luciferase
MOI	Multiplicity of infection

mRNA	RNA mensageiro
OMS	Organização Mundial da Saúde
rgRSV	<i>Recombinant green RSV</i>
RSV-B	Vírus sincicial respiratório – tipo B
SE	Semana epidemiológica
SFB	Soro fetal bovino
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
T CD4+	Linfócitos T auxiliares (ou T Helper, CD4+)
T CD8	linfócitos T citotóxicos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPACTOS DO HRSV	15
CLASSIFICAÇÃO DO HRSV, PROTEÍNAS E CICLO REPLICATIVO	17
IMUNIZAÇÃO, ANTICORPOS MONOCLONAIS E TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS	21
POTENCIAL ANTIVIRAL DE CHALCONAS	23
2. OBJETIVOS	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3. ATIVIDADE ANTIVIRAL DE <i>TRANS</i>-CHALCONA E EQUINATINA CONTRA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO EM CÉLULAS A549	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

INTRODUÇÃO

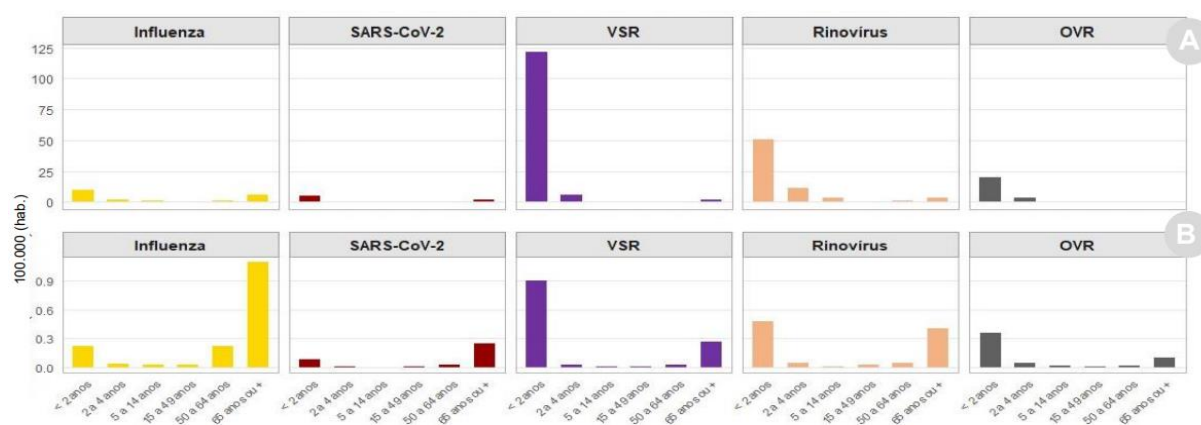
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPACTOS DO hRSV

O vírus sincicial respiratório humano (hRSV) é o principal agente etiológico de hospitalizações decorrentes de infecções respiratórias agudas (IRAs), estando frequentemente associado a complicações clínicas como pneumonia e bronquiolite, em crianças em todo o mundo (GATT *et al.*, 2023). Recém-nascidos e lactentes de até dois anos de idade compõem o grupo de maior vulnerabilidade, nos quais ocorrem 90% das infecções, especialmente quando apresentam imunodeficiências congênitas, doenças cardíacas, displasia broncopulmonar, hipertensão e prematuridade (TONON *et al.*, 2024). Estatísticas globais revelam que o hRSV é responsável por uma em cada 50 mortes entre crianças de 0 a 5 anos, índice que se torna ainda mais crítico na faixa de 1 a 6 meses, atingindo a proporção de um óbito para cada 28 casos. Estima-se que todas as crianças tenham contato com o vírus até os dois anos de vida e que, a cada dois minutos, cinco crianças morrem devido a infecções respiratórias no mundo. Além do impacto pediátrico, o RSV representa um risco relevante para idosos e indivíduos imunocomprometidos ou com doenças cardiopulmonares (CILLA *et al.*, 2006; GATT *et al.*, 2023; TONON *et al.*, 2024). O hRSV é de ocorrência sazonal e apresenta picos de incidência durante o outono e o inverno, períodos em que a gravidade dos quadros clínicos eleva significativamente as taxas de hospitalizações e óbitos. Alguns levantamentos epidemiológicos globais indicaram que em 2019, ocorreram 33 milhões de episódios de IRAS associados ao vírus, resultando em 101.400 mortes. O cenário entre crianças de 0 a 6 anos registrou, naquele ano, 6,6 milhões de infecções, 1,4 milhões de hospitalizações e 45.700 óbitos (LI *et al.*, 2022).

Durante a pandemia de COVID-19, a implementação de intervenções não farmacológicas, como o isolamento social e o uso de máscaras, reduziu drasticamente a transmissão do hRSV, culminando em uma baixa incidência nos anos de 2020 e 2021. Entretanto, subsequente a flexibilização das medidas preventivas, houve um aumento exponencial na transmissão do hRSV com o surgimento de picos epidemiológicos fora da sazonalidade habitual. Nos anos de 2022 e 2023, países como os Estados Unidos e Japão registraram os maiores números de casos desde 2003, fenômeno que levou diversas nações da América do Sul implementarem restrições para combater a propagação viral (CHOW *et al.*, 2023; FITZPATRICK *et al.*, 2024).

No cenário brasileiro, a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), responsável pelo monitoramento dos vírus circulantes, reafirma a influência do hRSV na saúde pública nacional. Em 2025, segundo o boletim InfoGripe da Fundação Oswaldo Cruz (Semana Epidemiológica 34), foram notificados 163.956 casos de SRAG no país, dos quais 87.741 (53,5%) apresentaram confirmação laboratorial para vírus respiratórios. Entre os casos positivos, o hRSV foi o patógeno mais incidente, correspondendo a 45,1% das detecções, estando associado a um número expressivo de internações e óbitos, especialmente em populações vulneráveis.

Figura 1: Incidência (A) e mortalidade (B) de SRAG por vírus respiratório, segundo faixa etária. Brasil, semana epidemiológica 34 de 2025.



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (2025).

Resultados de vigilância hospitalar também reforçam esse cenário. Em um estudo conduzido no Hospital de Base de São José do Rio Preto (SP), envolvendo pacientes hospitalizados com sintomas respiratórios e negativos para SARS-CoV-2, o hRSV foi o agente mais prevalente (46,36%), seguido pela influenza A (32,73%). Além disso, observou-se que a gravidade da infecção por hRSV em adultos de 15 a 59 anos foi semelhante à observada em idosos, com elevada frequência de dispneia e necessidade de suporte ventilatório. A utilização de testes moleculares de alta sensibilidade, como a RT-qPCR, foi fundamental para o diagnóstico diferencial entre vírus respiratórios, evidenciando a circulação significativa do hRSV mesmo fora da sazonalidade tradicional (ESTOFOLETE *et al.*, 2023)

Esses dados evidenciam a relevância do hRSV como problema de saúde pública no Brasil e reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes para o controle da infecção.

CLASSIFICAÇÃO DO hRSV, PROTEÍNAS E CICLO REPLICATIVO

De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV, 2023), o hRSV pertence a ordem *Mononegavirales* e à família *Pneumoviridae*. O vírus foi isolado pela primeira vez em 1956, a partir de um chimpanzé em cativeiro, sendo inicialmente denominado “Agente de Coriza de Chimpanzé”. Em 1957, após ser identificado em crianças com SRAG nos Estados Unidos, foi renomeado como Vírus Sincicial Respiratório humano, em virtude de sua capacidade característica de induzir a formação de sincícios em células epiteliais respiratórias (GATT *et al.*, 2023).

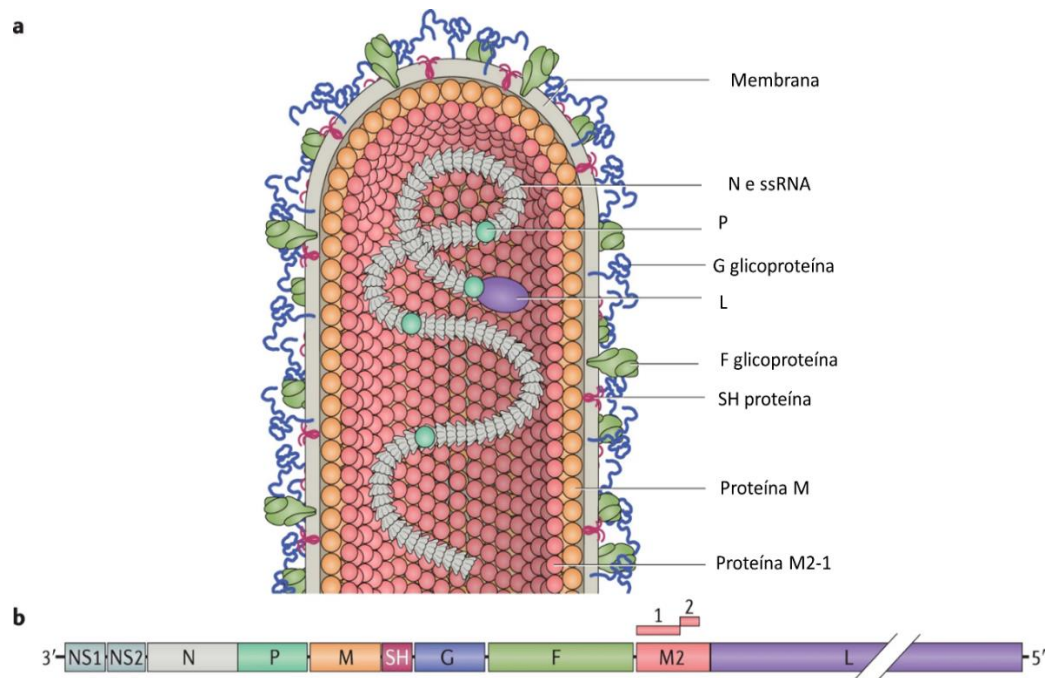
Estruturalmente o hRSV apresenta um nucleocapsídeo helicoidal envolto por um envelope lipídico e uma matriz cilíndrica. Seu genoma consiste em uma fita simples de RNA de polaridade negativa, não segmentada, com aproximadamente 15.222 nucleotídeos organizados em 10 genes que codificam 11 proteínas (Figura 2) (GATT *et al.*, 2023; HAN *et al.*, 2024; QUEIROZ *et al.*, 2017).

No envelope viral, encontram-se três glicoproteínas de superfície que desempenham papéis no mecanismo de entrada na célula hospedeira: a proteína de adesão (G), a proteína de fusão (F) e proteína pequena hidrofóbica (SH), esta última é responsável pela formação de canais iônicos (MCCARTY; VAISMAN, 2024). A glicoproteína G é encarregada do reconhecimento celular, ligando a receptores CX3CR1 específicos em células ciliadas. Além disso, a proteína G facilita a evasão imune devido à sua elevada variabilidade antigênica entre as cepas, o que dificulta o reconhecimento por anticorpos e o desenvolvimento de vacinas. (CHURISO *et al.*, 2022; HU *et al.*, 2020).

A glicoproteína F, por sua vez, é altamente imunogênica e essencial para a infectividade, mediando a fusão do envelope viral com a membrana plasmática das células hospedeira para a internalização do nucleocapsídeo. A glicoproteína F é composta por 574 aminoácidos, sendo sintetizada como um precursor inativo (F0) e clivada em duas subunidades, F1 (responsável pela fusão) e F2 (envolvida na formação de sincícios). Estas subunidades unem-se por pontes de dissulfeto para formar um protômero heterodimérico, e a associação de três desses protômeros constitui a forma trimérica madura na superfície viral (CHANG *et al.*, 2022; HU *et al.*, 2020; KRARUP. *et al.*, 2015). Atualmente a proteína F é considerada um dos principais alvos imunológicos do RSV, especialmente em sua conformação pré-fusão

(pré-F), – a qual expõe epítomos altamente conservados, capazes de induzir respostas robustas de anticorpos neutralizantes. Devido a essas propriedades, a proteína de fusão tem sido amplamente explorada no desenvolvimento de vacinas e terapias imunológicas, como os anticorpos monoclonais palivizumabe e niservimabe, eficazes na prevenção de infecções, principalmente em lactentes e idosos (BOUZYA *et al.*, 2023).

Figura 2: Representação esquemática do hRSV. (a) Estrutura viral com glicoproteínas G (azul), F (vermelho) e SH (vermelho) no envelope; proteína M (laranja) abaixo do envelope; RNA genômico associado à proteína N (cinza); complexo da polimerase com as proteínas P (ciano) L (roxo) e M2-1 (amarelo). (b) Genoma de RNA de fita simples (cinza) codificando 11 proteínas. NS1 e NS2 não estão presentes no vírion.



Fonte: Adaptado de BATTLES *et al.*, 2019.

A proteína SH é uma proteína transmembrana composta por 65 aminoácidos, que embora sua função ainda não seja totalmente descrita, estudos mostram que ela possui uma capacidade de formar canais iônicos, e participa na mudança de permeabilidade da membrana celular (ARAÚJO *et al.*, 2016).

Já a proteína de matriz (M), localizada na parte interna do vírus, desempenha um papel central na coordenação da montagem e na liberação das partículas virais. A proteína M é composta por 256 aminoácidos, atua como um mediador estrutural essencial na organização do nucleocapsídeo e na estabilização do envelope. Durante o ciclo replicativo do hRSV, a proteína M coordena o transporte direcionado do

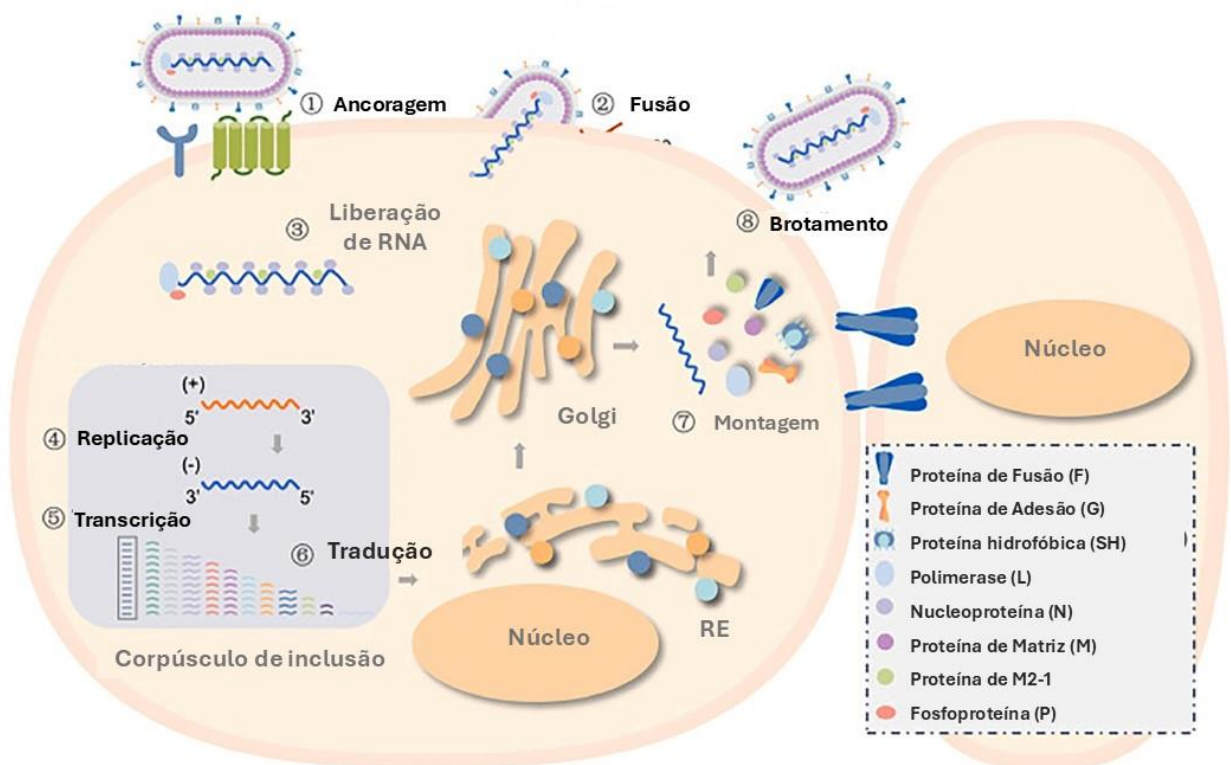
material genético e proteico recém-sintetizados, utilizando a formação de corpúsculos de inclusão como centros organizadores. Nesse estágio o corpúsculo é conduzido para a região da membrana apical da célula hospedeira, local onde ocorre o acoplamento com o complexo de glicoproteínas de superfície. Esse processo culmina na constituição de um novo vírion, que brota das células para dar continuidade ao ciclo infeccioso e à disseminação viral (HU *et al.*, 2020; SUTTO-ORTIZ *et al.*, 2023).

A maquinaria de replicação e transcrição do hRSV é constituído pelo complexo ribonucleoproteico (RNP), composto pela nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), M2-1 e large polimerase (L). A nucleoproteína é formada por 391 aminoácidos, interage com a proteína P, o que garante a replicação do vírus sincicial. Além disso, a proteína N exerce um papel protetor, encapsidando o RNA viral protegendo da degradação por nucleases (THORNHILL; VERHOEVEN, 2020). Complementarmente, a fosfoproteína P composta por 241 aminoácidos apresenta-se altamente fosforilada e atua como uma ponte molecular, sendo crucial para a montagem correta do nucleocapsídeo. Evidências recentes indicam que a inibição da proteína P compromete diretamente a atividade catalítica da proteína L, impossibilitando a progressão da replicação (CORRENTE-CRUZ *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2020). A proteína L, por sua vez, funciona como o RNA polimerase dependente de RNA e, com seus 2.165 aminoácidos, representa a unidade funcional mais conservada entre as diferentes cepas. (CORRENTE-CRUZ *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2020).

A regulação da transição entre os processos de transcrição e replicação é coordenada pelo gene *M2*, que codifica duas proteínas reguladoras distintas M2-1 e M2-2. A proteína M2-1 atua como um fator de anti-terminação, prevenindo a interrupção prematura da transcrição de mRNAs e facilitando a síntese contínua do RNA viral ao ser recrutada para os corpos de inclusão. Sua interação com a proteína P é importante para seu recrutamento, permitindo que ela se ligue aos mRNAs virais e otimize a tradução. Paralelamente, a proteína M2-2 exerce uma função de “interruptor molecular”, direcionando a polimerase viral para a fase de replicação do genoma em detrimento da transcrição de genes individuais. Estudos com variantes mutantes demonstram que a ausência de M2-2 provoca um desequilíbrio cinético resultando em uma superprodução de mRNA e no consequente atraso do acúmulo de novos genomas virais. Além disso, a M2-2 reorganiza as interações da polimerase com os demais componentes nos corpos de inclusão, maximizando a eficiência da replicação genômica. (SCUDERO *et al.*, 2023; SUTTO-ORTIZ *et al.*, 2023).

Para assegurar um ambiente celular permissivo à infecção, o hRSV expressa as proteínas não estruturais, NS1 e NS2, que são as primeiras a serem sintetizadas imediatamente após a entrada do vírus na célula (HU *et al.*, 2020). Essas proteínas são fundamentais para a estratégia de evasão imunológica, organizando complexos multiproteicos conhecidos como degradossomos. Os degradossomos associam-se às mitocôndrias e promovem a degradação proteolítica de sinalizadores essenciais da resposta imune inata, especificamente os interferons (IFN). Ao neutralizar a produção de IFN e impedir a ativação de genes antivirais, as proteínas não estruturais facilitam a disseminação sistêmica da infecção pelo epitélio respiratório. Adicionalmente, essa inibição da imunidade inata pelo hRSV fragiliza as defesas locais, aumentando significativamente a suscetibilidade a coinfeção bacterianas secundárias, um fator que agrava o prognóstico clínico, especialmente em pacientes idosos (CORRENTE-CRUZ *et al.*, 2023; THORNHILL; VERHOEVEN, 2020).

Figura 3: Representação esquemática do ciclo replicativo do hRSV. Proteína de fusão F (azul-escuro); proteína de adesão G (laranja); proteína hidrofóbica SH (azul-claro); polimerase L (cinza); nucleoproteína N (cinza-escuro); proteína de matriz M (roxo); proteína M2-1 (verde-claro); fosfoproteína P (vermelho).



Fonte: Adaptado de GIRMA, 2024.

A transmissão do hRSV ocorre por meio do contato com gotículas liberadas no ambiente em contato com o epitélio dos olhos, nariz e boca ou pela autoinoculação ao tocar o rosto com mãos contaminadas por fômites. A viabilidade do vírus varia conforme a superfície, por exemplo, na pele, ele permanece ativo por aproximadamente 30 minutos, enquanto em luvas esse tempo se estende para até cinco horas. Em superfícies porosas, como papel, papelão e tecidos, o hRSV pode permanecer viável por cerca de duas horas. Já em superfícies não porosas, como vidro, plástico, metais e bancadas, sua persistência pode alcançar até seis horas (HABER, 2018). Ao tossir, estima-se que um indivíduo infectado pode expelir até 3.000 gotículas, que podem infectar diretamente outras pessoas ou se depositar em superfícies, contribuindo para a disseminação do vírus (HUSSAIN *et al.*, 2020).

O vírus sincicial respiratório penetra as mucosas do trato respiratório superior, levando à infecção de células epiteliais. Os sintomas aparecem de 3 a 7 dias após a infecção e incluem febre, coriza, tosse e dificuldade respiratória (BLONDEAU, 2024; SHANG *et al.*, 2021). Após a infecção inicial no trato respiratório superior, o hRSV pode se espalhar para o trato respiratório inferior e atingir os bronquíolos, onde a replicação viral é maior. A infecção desencadeia uma cascata de reações dos hospedeiros que leva ao agravamento dos sintomas, provocando uma resposta inflamatória intensa, aumentando a permeabilidade capilar, consequentemente maior produção de muco e recrutamento de células pró-inflamatórias (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células NK). A liberação de quimiocina e citocinas (IL-1, IL-6) intensifica a inflamação, causando o extravasamento de proteínas plasmáticas, edema intersticial e comprometimento da função do surfactante pulmonar, essencial para a respiração (CARVAJAL *et al.*, 2019; RIVAS-FUENTES *et al.*, 2024).

IMUNIZAÇÃO, ANTICORPOS MONOCLONAIS E TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Desde a identificação inicial o hRSV, a busca por estratégias de imunização tem sido marcada por desafios históricos e avanços tecnológicos significativos. As primeiras tentativas de desenvolvimento vacinal, na década de 1970, utilizaram formulações contendo vírus inativado por formalina. Porém, o formaldeído usado para inativar o vírus mudou a estrutura da proteína de fusão na sua conformação pré-fusão, que é o alvo principal de anticorpos neutralizantes eficazes. A vacina não apresentou os efeitos esperados devido ao enovelamento incorreto das proteínas o que não

proporcionou resposta do sistema imune, não induzindo anticorpos protetores eficazes (KILLIKELLY *et al.*, 2016). Após um longo período sem progressos, o cenário atual mostra um sucesso renovado no desenvolvimento de vacinas contra o hRSV. Atualmente, existem mais de 20 candidatos vacinais em diferentes fases de estudos clínicos. Esses esforços se concentram principalmente em cinco plataformas: vírus atenuado, vetores recombinantes, vacinas de subunidades proteicas, partículas semelhantes ao vírus e vacinas baseadas em RNA mensageiro (HAN *et al.*, 2024).

Um dos principais avanço resultou em um marco importante em 2023, com a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), das vacinas Arexvy® e Abrysvo®, ambas formuladas a partir da proteína de fusão do hRSV (HAN *et al.*, 2024; KAMPMANN *et al.*, 2023). A vacina Arexvy® (RSVPreF3 AO), desenvolvida pela farmacêutica GSK®, utiliza a glicoproteína F recombinante em sua conformação de pré-fusão associada ao adjuvante AS01E. Embora seja classificada como monovalente, sua eficácia estende-se aos subtipos A e B do hRSV, uma vez que o epítipo da proteína F na forma de pré-fusão é altamente conservado entre os subgrupos virais. Destinada a adultos com 60 anos ou mais, a Arexvy® apresenta eficácia de 82% na prevenção de doenças decorrentes de infecções pelo hRSV. A vacina bivalente Abrysvo®, da Pfizer®, direcionadas às proteínas pré-fusão de ambos os grupos (A e B) sendo indicada para idosos e gestantes. No contexto de imunização materna, a administração em dose única, entre a 32ª e 36ª semana de gestação visa a transferência transplacentária de anticorpos, garantindo uma proteção de 81,8% nos primeiros 90 dias de vida do recém-nascido, e de 69,4% de imunização até o sexto mês (KAMPMANN *et al.*, 2023; LANGEDIJK; BONT, 2023; LEE *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2024).

Ainda no contexto de imunização, a profilaxia passiva por meio de anticorpos monoclonais é bastante utilizada contra o hRSV, especialmente em crianças. O anticorpo monoclonal, palivizumabe (Syynagis®), aprovado em 1998, foi a única ferramenta disponível por um longo tempo, embora apresentasse limitações, como alto custo e toxicidade. Em resposta as lacunas do palivizumabe, a aprovação do niservimabe (Beyfortus®) em 2023, representou um avanço importante nas infecções contra o vírus sincicial. O niservimabe é um anticorpo IgG1 Kappa de meia vida prolongada, que atua ligando-se a um epítipo altamente conservado nas subunidades F1 e F2 da proteína de fusão, impedindo a transição conformacional para pós-F, que é necessária para a entrada viral na célula hospedeira. Com eficácia de 78,6% a

prevenção de doenças no trato respiratório inferior em lactentes e a conveniência de uma dose única por temporada, o niservimabe consolidou-se como uma estratégia profilática mais viável até o presente momento (MULLER *et al.*, 2023; SHANG *et al.*, 2021).

Entretanto apesar do sucesso recente nas estratégias preventivas, o manejo clínico de pacientes infectados permanece uma lacuna crítica na medicina contemporânea. Até o momento, não foram aprovados agentes antivirais específicos e eficazes para o tratamento de infecções por hRSV. A única intervenção farmacológica disponível é a ribavirina, um análogo sintético da guanosina com amplo espectro de ação, também empregado contra o vírus da Hepatite C, Zika e outros (MIKHEL *et al.*, 2024; ÖZKAN *et al.*, 2023; SUN *et al.*, 2013). O mecanismo de ação da ribavirina baseia-se na competição com o GTP (trifosfato de guanosina), sendo incorporada ao RNA viral e interrompendo a cadeia de RNA viral em formação (STEVENSON *et al.*, 2011). No entanto, sua aplicabilidade clínica é severamente comprometida pela baixa permeabilidade e biodisponibilidade oral, que é cerca de 45%, sendo classificada como classe III no Sistema de Classificação Biofarmacêuticas (BCS). Além disso, sua toxicidade sistêmica e a ausência de evidências robustas de que seu uso reduza a mortalidade ou o tempo de internação em unidades de terapia intensiva, tornam o tratamento atual insuficiente para as demandas de saúde pública contra o vírus sincicial respiratório humano (DOMACHOWSKE *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022; MIKHEL *et al.*, 2024; SIMÕES *et al.*, 2018).

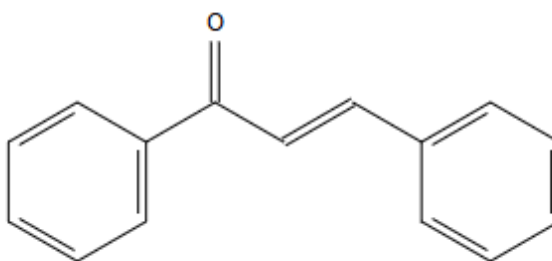
O fato de a ribavirina ainda ser o único antiviral de amplo espectro aprovado contra o hRSV, reforça a necessidade de identificar novas opções terapêuticas. Nesse cenário, o estudo de metabólitos de plantas como candidatos antivirais tem ganhado destaque como uma via promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Compostos como as chalconas e seus derivados, surgem como candidatos potenciais para preencher essa lacuna terapêutica, oferecendo novas perspectivas no combate às infecções respiratórias graves causadas pelo hRSV (DHALIWAL *et al.*, 2022; ÖZKAN *et al.*, 2023).

POTENCIAL ANTIVIRAL DE CHALCONAS

As 1,3-difenil-prop-2-en-1-onas, denominadas chalconas, são compostos aromáticos da classe dos flavonoides, amplamente encontrados em plantas, incluindo frutas e vegetais. Esses compostos são metabólitos especializados, que embora não

estejam diretamente envolvidos no crescimento ou reprodução da planta, são produzidos em resposta a patógenos, atuando na defesa vegetal e contribuindo para a pigmentação de flores e frutos (AGRA *et al.*, 2024; VILLA *et al.*, 2024). Dentre as chalconas, selecionamos para o estudo a *trans*-chalcona que apresenta dois anéis aromáticos não-substituídos, A e B, conectados por uma cadeia de três carbonos (carbonila α , β -insaturada) (Figura 4), que devido a essa organização estrutural facilita modificações estruturais, permitindo o melhoramento das propriedades físicas, químicas e biológicas desses compostos, as posicionando como candidatos antivirais promissores (ELKHALIFA *et al.*, 2021; RANI *et al.*, 2019).

Figura 4: Estrutura química da *trans*-chalcona



Fonte: Elaborada pelo autor.

A relevância das chalconas no desenvolvimento de novos fármacos, tanto para a medicina humana quanto veterinária, fundamenta-se na simplicidade de sua síntese, que geralmente apresenta altos rendimentos e relativo baixo custo econômico, e na sua excepcional versatilidade farmacológica. As propriedades desses compostos abrangem atividades antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias, antimaláricas, antifúngicas e antivirais (GUPTA; JAIN, 2015; JANKOVI *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2013; MICHALKOVA *et al.*, 2023; SINHA *et al.*, 2022). Estudos recentes demonstram que metabólitos especializados como chalconas e flavonoides, entre outros exibem eficácia inibitória contra uma vasta gama de patógenos, incluindo coronavírus, influenza, dengue, herpes e os vírus das hepatites B e C, reforçando o papel desses compostos como ferramentas essenciais para preencher os hiatos no arsenal antiviral (ELKHALIFA *et al.*, 2021; VILLA *et al.*, 2024).

Dentro da classe das chalconas, a isoliquiritigenina (ISL), um metabólito extraído das raízes de espécies do gênero *Glycyrrhizae*, exemplifica como esses compostos podem modular vias biológicas complexas para superar limitações de tratamentos terapêuticos convencionais. A ISL apresenta uma afinidade específica

com o fator de transcrição NRF2, um regulador chave na resposta antiviral e na modulação de inflamações (WANG *et al.*, 2023). Pesquisas investigaram a atividade da ISL contra uma série de agentes etiológicos, como os vírus da Estomatite Vesicular (VSV), Influenza A (H1N1), Encefalomiocardite (EMCV) e Herpes Simplex tipo (HSV-1), confirmando que sua ação antiviral não se limita à inibição direta da replicação, mas estende-se à proteção celular via ativação NRF2 associado a redução de respostas inflamatórias. Esse mecanismo regulatório das chalconas demonstra que esses metabólitos especializados podem oferecer uma abordagem terapêutica de “hospedeiro-alvo”, que é menos suscetível ao desenvolvimento de resistência viral (WANG *et al.*, 2023).

Em um estudo, a busca por soluções para a insuficiência de antivirais específicos levou ao isolamento de substâncias da resina de vermelha de *Dracaena cinnabari*, e foram identificadas os compostos 2,4'-dihidroxi-4-metoxi-dihidrochalcona e 2,4'-dihidroxi-4-metoxi-chalcona, que demonstraram uma inibição robusta dos antígenos HBsAg e HBeAg do vírus da hepatite B (HBV) em células de HEpG2.2.15, com valores de CI_{50} de 20,56 e 6,36 $\mu\text{g/mL}$, indicando-os como promissores antivirais (MOTHANA *et al.*, 2022).

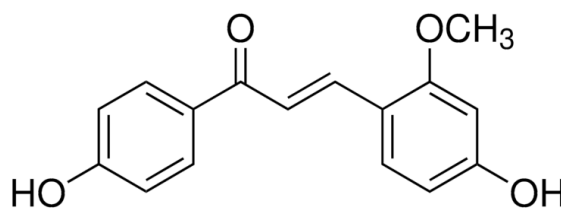
No estudo de Kim e colaboradores, a isobavachalcona e a 4'-O-metilbavachalcona, isoladas de *Psoralea corylifolia* revelaram-se um inibidor eficaz da protease do SARS-CoV, com um IC_{50} de 7,3 e 10,1 μM , evidenciando o potencial das chalconas em atingir sítios catalíticos específicos de proteínas virais (KIM *et al.*, 2014).

Em relação à modulação da resposta imunológica e ao combate específico a vírus respiratórios, onde a carência de tratamentos eficazes é mais acentuada, as chalconas e flavonoides têm demonstrado resultados promissores. Essas classes de metabólitos surgem como potenciais alternativas ou adjuvantes a ribavirina visando contornar limitações como a toxicidade e custos econômicos. Flavonoides como a baicalina, derivada de *Scutellaria baicalensis*, possuem ação sistêmica, modulando a resposta de células T CD4+, T CD8+ e células NK, além de reduzir os níveis de $\text{INF-}\gamma$ em infecções por influenza A (CHU *et al.*, 2015). A baicalina foi capaz de inibir a replicação do hRSV, em células epiteliais brônquicas (BEAS-2B) e HEp-2, elevando a expressão de interferons tipo I e bloqueando a tradução de proteínas estruturais como a M e não estruturais NS1 e NS2 (QIN *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2019). Adicionalmente, a licochalcona A (LCA) demonstrou, em modelos *in vitro* e em camundongos, uma capacidade dual de inibir o título viral do hRSV e atenuar

significativamente a inflamação pulmonar. No mesmo estudo, a equinatina também foi testada em uma única concentração e apresentou resultados promissores quanto à redução da carga viral (LI et al., 2023). No entanto, enquanto a LCA foi detalhada, a equinatina não foi o objeto de aprofundamento mecanístico dos autores. Essa lacuna, somada ao resultado preliminar positivo da substância, serviu como base para a seleção da equinatina neste trabalho.

Com base em precedentes de busca por novas terapias, a equinatina destaca-se também como um metabólito interessante para o enfrentamento das lacunas de tratamento em infecções respiratórias graves causadas pelo hRSV. Quimicamente classificada como 4,4'-dihidroxi-2-metoxichalcona, esse composto apresenta em sua estrutura dois anéis aromáticos (A e B) conectados por uma cadeia α, β -insaturada de três carbonos, com fórmula molecular $C_{16}H_{14}O_4$ (figura 5). A presença de dois grupos hidroxila e um grupo metoxila confere características estruturais relevantes, associadas ao seu potencial biológico.

Figura 5: Estrutura química da equinatina.



Fonte: elaborada pelo autor.

Como um dos principais componentes bioativos da fórmula tradicional Huashi Baidu (Q-14), reconhecida por seus efeitos no manejo clínico durante a pandemia de COVID-19, a equinatina demonstrou uma capacidade inibitória superior a 90% contra o SARS-CoV-2. Seu mecanismo envolve a inibição da protease principal viral (Mpro) e um índice de seletividade superior a 5, o que garante seletividade entre a eficácia e a citotoxicidade (XU et al., 2023). A relevância da aplicação da equinatina estende-se ao hRSV, embora mais estudo com a molécula isolada ainda sejam necessários para aprofundar seu perfil farmacocinético. Extratos de *Glycyrrhiza uralensis*, ricos em equinatina, já demonstram atividade anti-RSV significativa em modelos celulares HEp-2 e A549 (YEH et al., 2013). Portanto, a evidência de sua ação contra outros vírus envelopados de RNA, como o SARS-CoV-2, aliada à atividade comprovada dos extratos que a contém, sustenta a hipótese de que a equinatina e o esqueleto estrutural da *trans*-chalcona representam um caminho viável para o desenvolvimento

de uma terapia específica, segura e eficaz contra o hRSV (XU *et al.*, 2023; YEH *et al.*, 2013).

CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados mostram que derivados de chalconas apresentam perfis antivirais distintos frente à infecção pelo hRSV, destacando-se a equinatina como uma substância promissora para o tratamento de infecções. Enquanto a *trans*-chalcona apresentou efeito limitado no controle da infecção, a equinatina promoveu inibição antiviral robusta, sustentada e dependente da concentração em ambos os tempos analisados, conforme confirmado por diferentes abordagens experimentais. A concordância entre os ensaios baseados em fluorescência e luminescência indicaram que a equinatina não apenas reduz a infecção viral, mas também interfere de forma consistente na progressão do ciclo replicativo do hRSV. Adicionalmente, a manutenção do efeito antiviral ao longo do tempo sugere que sua atividade pode estar associada tanto à inibição direta da replicação viral quanto à promoção de um ambiente celular menos permissivo à infecção, conforme descrito previamente na literatura. Esses achados reforçam o potencial da equinatina como candidata promissora para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o hRSV. Ademais, investigações futuras envolvendo modificações estruturais das chalconas avaliadas poderão contribuir para o aumento da potência antiviral e do índice de seletividade, favorecendo o avanço de novos candidatos terapêuticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como perspectiva para o aprofundamento das conclusões apresentadas, a realização do ensaio de brotamento viral poderá contribuir para a melhor compreensão do mecanismo de ação da equinatina frente ao hRSV. A partir do ensaio de brotamento, será possível verificar se a equinatina interfere em proteínas virais envolvidas nas etapas finais do ciclo replicativo, especialmente na montagem e liberação das partículas virais.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. A.; QUEIROZ, J. E. de; NAVES, P. L. F.; AQUINO, G. L. B. de. Síntese e Caracterização de Derivados Fluorados de Chalcona. *Revista Virtual de Química*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 3–13, 2024.
- ARAUJO, G. C.; SILVA, R. H. T.; SCOTT, L. P. B.; ARAUJO, A. S. Structure and functional dynamics characterization of the ion channel of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein (SH) transmembrane domain by combining molecular dynamics with excited normal modes. *Journal of Molecular Modeling*, [s. l.], v. 22, p. 1–8, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-016-3150-6>.
- ÁVILA-ARIAS, M. De; VILLARREAL-CAMACHO, J. L.; CADENA-CRUZ, C.; HURTADO-GÓMEZ, L.; COSTELLO, H. M.; RODRIGUEZ, A.; BURGOS-FLOREZ, F.; BETTIN, A.; MUÑOZ, A.; PEEPLES, M. E. Exploring the secrets of virus entry: the first respiratory syncytial virus carrying beta lactamase. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], n. February, p. 1–12, 2024.
- BLONDEAU, J. M. So, we now have RSV vaccines. *Expert Review of Respiratory Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 1–2, p. 17–22, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2331764>.
- BORTOLLO, L. F.; BUSO; REGINA, F.; SILVA, G.; APARECIDA, T.; OLIVEIRA, R.; JOON, S.; MARINS, M.; LÚCIA, A. ScienceDirect Cytotoxicity of *trans*-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [s. l.], v. 85, p. 425–433, 2017.
- BOUZYA, B.; ROUXEL, R. N.; SACCONNAY, L.; MASCOLO, R.; NOLS, L.; QUIQUE, S.; FRANÇOIS, L.; ATAS, A.; WARTER, L.; DEZUTTER, N.; LORIN, C. Immunogenicity of an AS01-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) vaccine in animal models. *npj Vaccines*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–10, 2023.
- CARVAJAL, J. J.; AVELLANEDA, A. M.; SALAZAR-ARDILES, C.; MAYA, J. E.; KALERGIS, A. M.; LAY, M. K. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 10, n. September, p. 1–19, 2019.
- CHANG, L. A.; PHUNG, E.; CRANK, M. C.; MORABITO, K. M.; VILLAFANA, T.; DUBOVSKY, F.; FALLOON, J.; ESSER, M. T.; LIN, B. C.; CHEN, G. L.; GRAHAM, B. S.; RUCKWARDT, T. J. A prefusion-stabilized RSV F subunit vaccine elicits B cell responses with greater breadth and potency than a postfusion F vaccine. *Science Translational Medicine*, [s. l.], v. 14, n. 676, p. 1–11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade0424>.
- CHIRKOVA, T.; LIN, S.; OOMENS, A. G. P.; GASTON, A.; BOYOGLU-BARNUM, S.; MENG, J.; STOBART, C.; COTTON, C. U.; HARTERT, T. V.; MOORE, M. L.; ZIADY, A. G.; ANDERSON, L. J.; ANDERSON, L. J. CX3CR1 is an important surface molecule for respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. [s. l.], p. 2543–2556, 2015.
- CHOW, E.; UYEKI, T.; CHU, H. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *NaTure ReviewS | MICROBIOLOGY*, [s. l.], v. 21, p. 195–210, 2023.
- CHU, M.; XU, L.; ZHANG, M.; CHU, Z.; WANG, Y. Role of Baicalin in Anti-Influenza Virus A as a Potent Inducer of IFN-Gamma. *HINDAWI*, [s. l.], v. 2015, n. 263630, p. 11, 2015.

- CHURISO, G.; HUSEN, G.; BULBULA, D.; ABEBE, L. Immunity Cell Responses to RSV and the Role of Antiviral Inhibitors: A Systematic Review. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. 15, n. December, p. 7413–7430, 2022.
- CILLA, G.; SARASUA, A.; MONTES, M.; AROSTEGUI, N.; VICENTE, D.; PEREZ-YARZA, E.; PEREZ-TRALLERO, E. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, **Spain. epidemiol**, [s. l.], p. 506–513, 2006.
- COLLINS, P. L.; HILL, M. G.; CAMARGO, E.; GROSFELD, H.; CHANOCK, R. M.; MURPHY, B. R. Production of infectious human respiratory syncytial virus from cloned cDNA confirms an essential role for the transcription elongation factor from the 5' proximal open reading frame of the M2 mRNA in gene expression and provides a capability for vaccine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 92, n. 25, p. 11563–11567, 1995.
- CORRENTE-CRUZ, C.; CAMACHO, J. V.; ÁVILA-ARIAS, M. De; HURTADO-GOMEZ, L.; RODRÍGUEZ, A.; HOMERO, S.-J.-V. Respiratory syncytial virus entry mechanism in host cells: A general overview. [s. l.], n. July, p. 341–350, 2023.
- DHALIWAL, J. S.; MOSHAWIH, S.; GOH, K. W.; LOY, M. J.; HOSSAIN, S.; HERMANSYAH, A.; KOTRA, V.; KIFLI, N.; GOH, H. P.; KAUR, S.; DHALIWAL, S.; YASSIN, H.; MING, L. C. **Pharmaceuticals Applications and Chemistry of Chalcone Derivatives. Molecules**, [s. l.], v. 27, p. 1–24, 2022.
- DOMACHOWSKE, J. B.; ANDERSON, E. J.; GOLDSTEIN, M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. **Infectious Diseases and Therapy**, [s. l.], v. 10, n. s1, p. 47–60, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00383-6>.
- ELKHALIFA, D.; AL-HASHIMI, I.; AL MOUSTAFA, A. E.; KHALIL, A. A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. **Journal of Drug Targeting**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 403–419, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1061186X.2020.1853759>.
- ESTOFOLETE CF, BANHO CA, VERRO AT, GANDOLFI FA, DOS SANTOS BF, SACCHETTO L. Clinical characterization of respiratory syncytial virus infection in adults: a neglected disease? **Viruses**. 2023;15(9):1848. doi:10.3390/v15091848.
- FELIPE, L.; BORTOLOTO, B.; AZEVEDO, B. C.; SILVA, G.; MARINS, M.; FACHIN, A. L. Cytotoxic activity evaluation of chalcones on human and mouse cell lines. **Pharmaceutical Society of Japan**, [s. l.], v. 8, n. Suppl 4, p. 1–2, 2014.
- FITZPATRICK, T.; BUCHAN, S. A.; MAHANT, S.; FU, L.; KWONG, J. C. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations, 2017–2023. **Jama Network Opennetwork Open**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 2017–2023, 2024.
- FUENTES, S.; CRIM, R. L.; BEELER, J.; TENG, M. N.; GOLDING, H.; KHURANA, S. Development of a simple, rapid, sensitive, high-throughput luciferase reporter based microneutralization test for measurement of virus neutralizing antibodies following Respiratory Syncytial Virus vaccination and infection. **Vaccine**, [s. l.], v. 31, n. 37, p. 3987–3994, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.088>.
- GATT, D.; MARTIN, I.; ALFOUZAN, R.; MORAES, T. J. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). **Pathogens**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 1–17, 2023.
- GIRMA, A. Biology of human respiratory syncytial virus: Current perspectives in immune response and mechanisms against the virus. **Virus Research**, [s. l.], v. 350, n. October, p. 199483, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199483>.

- GRIFFITHS, C.; DREWS, S. J.; MARCHANT, D. J. crossm Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 30, p. 277–319, 2017.
- GUPTA, D.; JAIN, D. K. Chalcone derivatives as potential antifungal agents: Synthesis, and antifungal activity. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 114–117, 2015.
- GUPTA, C. K.; LESZCZYNSKI, J.; GUPTA, R. K.; SIBER, G. R. Stabilization of respiratory syncytial virus (RSV) against thermal inactivation and freeze-thaw cycles for development and control of RSV vaccines and immune globulin. **Vaccine**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 10965, 1996.
- HABER, N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. **Medecine et Maladies Infectieuses**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 377–382, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.008>.
- HALLAK, L. K.; COLLINS, P. L.; KNUDSON, W.; PEEPLES, M. E. Iduronic acid-containing glycosaminoglycans on target cells are required for efficient respiratory syncytial virus infection. **Virology**, [s. l.], v. 271, n. 2, p. 264–275, 2000.
- HAN, R.; WANG, T.; CHENG, X.; BING, J.; LI, J.; DENG, Y.; SHAN, X.; ZHANG, X.; WANG, D.; SUN, S.; TAN, W. Immune Responses and Protection Profiles in Mice Induced by Subunit Vaccine Candidates Based on the Extracellular Domain Antigen of Respiratory Syncytial Virus G Protein Combined with Different Adjuvants. **Vaccines**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1–15, 2024.
- HU, M. J.; BOGOYEVITCH, M. A.; JANS, D. A. Impact of respiratory syncytial virus infection on host functions: Implications for antiviral strategies. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. 1527–1594, 2020.
- HUSSAIN, A.; KALER, J.; TABREZ, E.; TABREZ, S.; TABREZ, S. S. M. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. **Cureus**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 1–14, 2020.
- JANKOVI, T.; TURKOVI, N.; KOTUR-STEVLJEVI, J.; VUJI, Z.; IVKOVI, B. Chemico-Biological Interactions Differences in antioxidant potential of chalcones in human serum: In vitro study. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 324, p. 1–7, 2020.
- KAMPMANN, B.; MADHI, S. A.; MUNJAL, I.; SIMÕES, E. A. F.; PAHUD, B. A.; LLAPUR, C.; BAKER, J.; MARC, G. P.; RADLEY, D.; SHITTU, E.; GLANTERNIK, J.; SNAGGS, H.; BABER, J.; ZACHARIAH, P.; BARNABAS, S. L.; FAUSETT, M.; ADAM, T.; PERRERAS, N.; HOUTEN, M. A. Van; KANTELE, A.; HUANG, L.-M.; BONT, L. J.; OTSUKI, T.; VARGAS, S. L.; GULLAM, J.; TAPIERO, B.; STEIN, R. T.; POLACK, F. P.; ZAR, H. J.; STAERKE, N. B.; PADILLA, M. D.; RICHMOND, P. C.; KOURY, K.; SCHNEIDER, K.; KALININA, E. V.; COOPER, D.; JANSEN, K. U.; ANDERSON, A. S.; SWANSON, K. A.; GRUBER, W. C.; GURTMAN, A.; GROUPEATE, M. S. Illness in Infants. **The New England Journal of medicine**, [s. l.], v. 388, p. 1451–1464, 2023.
- KIM, H. W.; CANCHOLA, J. G.; BRANDT, C. D.; PYLES, G.; CHANOCK, R. M.; JENSEN, K.; PARROTT, R. H. Respiratory Syncytial Virus Disease in Infants. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 422–434, 1969.
- KIM, K. H.; MOON, E.; CHOI, S. U.; KIM, S. Y.; LEE, K. R. Polyphenols from the bark of *Rhus verniciflua* and their biological evaluation on antitumor and anti-inflammatory activities. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 92, p. 113–121, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.05.005>.
- KIM, D. W.; SEO, K. H.; CURTIS-LONG, M. J.; OH, K. Y.; OH, J. W.; CHO, J. K.; LEE, K. H.; PARK, K. H. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like

- protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 59–63, 2014.
- KRARUP., A.; TRUAN, D.; FURMANOVA-HOLLENSTEIN, P.; MENTIRAS BOGAERT, P. B.; BISSCHOP, I. J. M.; WIDJOJOATMODJO, M. N.; ZAHN, R.; SCHUITEMAKER, H.; LANGEDIJK, J. S. M. & J. P. M. A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism. **Nature communications**, [s. l.], v. 6, 2015.
- KRIVITSKAYA, V.; PETROVA, E.; SOROKIN, E.; TSAREVA, T.; SVERLOVA, M.; KOMISSAROVA, K.; SOMININA, A.; DANILENKO, D. Characterization of a Panel of Monoclonal Antibodies Targeting the F-Protein of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) for the Typing of Contemporary Circulating Strains. [s. l.], p. 1–14, 2024.
- LANGEDIJK, A. C.; BONT, L. J. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 21, n. November, p. 734–749, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-023-00919-w>.
- LEE, R. C. Y. F.; KHAN, S. J.; VISHAL, F.; ALAM, S.; MURTAZA, S. F. Respiratory Syncytial Virus Prevention: A New Era of Vaccines. **Cureus**, [s. l.], v. 15, n. 15(9): e45012, p. 9–10, 2023.
- LI, Z.; LI, B.; CHEN, Z.; XU, J.; EL SABBAGH, A.; ZHAO, Y.; DU, R.; RONG, L.; TIAN, J.; CUI, Q. Licochalcone A plays dual antiviral roles by inhibiting RSV and protecting against host damage. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 95, n. 8, 2023.
- LI, Y.; WANG, X.; BLAU, D. M.; CABALLERO, M. T.; FEIKIN, D. R.; GILL, C. J.; MADHI, S. A.; OMER, S. B.; SIMÕES, E. A. F.; CAMPBELL, H.; PARIENTE, A. B.; BARDACH, D.; BASSAT, Q.; CASALEGNO, J. S.; CHAKHUNASHVILI, G.; CRAWFORD, N.; DANILENKO, D.; DO, L. A. H.; ECHAVARRIA, M.; GENTILE, A.; GORDON, A.; HEIKKINEN, T.; HUANG, Q. S.; JULLIEN, S.; KRISHNAN, A.; LOPEZ, E. L.; MARKIĆ, J.; MIRA-IGLESIAS, A.; MOORE, H. C.; MOYES, J.; MWANANYANDA, L.; NOKES, D. J.; NOORDEEN, F.; OBODAI, E.; PALANI, N.; ROMERO, C.; SALIMI, V.; SATAV, A.; SEO, E.; SHCHOMAK, Z.; SINGLETON, R.; STOLYAROV, K.; STOSZEK, S. K.; VON GOTTFBERG, A.; WURZEL, D.; YOSHIDA, L. M.; YUNG, C. F.; ZAR, H. J.; ABRAM, M.; AERSSSENS, J.; ALAFACI, A.; BALMASEDA, A.; BANDEIRA, T.; BARR, I.; BATINOVIĆ, E.; BEUTELS, P.; BHIMAN, J.; BLYTH, C. C.; BONT, L.; BRESSLER, S. S.; COHEN, C.; COHEN, R.; COSTA, A. M.; CROW, R.; DALEY, A.; DANG, D. A.; DEMONT, C.; DESNOYERS, C.; DÍEZ-DOMINGO, J.; DIVARATHNA, M.; DU PLESSIS, M.; EDGOOSE, M.; FEROLLA, F. M.; FISCHER, T. K.; GEBREMEDHIN, A.; GIAQUINTO, C.; GILLET, Y.; HERNANDEZ, R.; HORVAT, C.; JAVOUHEY, E.; KARSELADZE, I.; KUBALE, J.; KUMAR, R.; LINA, B.; LUCION, F.; MACGINTY, R.; MARTINON-TORRES, F.; MCMINN, A.; MEIJER, A.; MILIĆ, P.; MOREL, A.; MULHOLLAND, K.; MUNGUN, T.; MURUNGA, N.; NEWBERN, C.; NICOL, M. P.; ODOOM, J. K.; OPENSHAW, P.; PLOIN, D.; POLACK, F. P.; POLLARD, A. J.; PRASAD, N.; PUIG-BARBERÀ, J.; REICHE, J.; REYES, N.; RIZKALLA, B.; SATAO, S.; SHI, T.; SISTLA, S.; SNAPE, M.; SONG, Y.; SOTO, G.; TAVAKOLI, F.; TOIZUMI, M.; TSEDENBAL, N.; VAN DEN BERGE, M.; VERNHES, C.; VON MOLLENDORF, C.; WALAZA, S.; WALKER, G.; NAIR, H. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10340, p. 2047–2064, 2022.
- LI, Y.; WANG, X.; BLAU, D. M.; CABALLERO, M. T.; FEIKIN, D. R.; GILL, C. J.; MADHI, S. A.; OMER, S. B.; SIMÕES, E. A. F.; CRAWFORD, N.; DANILENKO, D.;

- ANH, L.; DO, H.; ECHAVARRIA, M.; GENTILE, A.; GORDON, A.; HEIKKINEN, T.; HUANG, Q. S.; MWANANYANDA, L.; NOKES, D. J.; NOORDEEN, F.; OBODAI, E.; PALANI, N.; ROMERO, C.; SALIMI, V. Global , regional , and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019 : a systematic analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10340, 2047–2064, p. 2047–2064, 2022.
- MCCARTY, T. C.; VAISMAN, I. I. Respiratory Syncytial Virus Vaccine Design Using Structure-Based Machine-Learning Models. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 6, 2024.
- MICHALKOVA, R.; MIROSSAY, L.; KELLO, M.; MOJZISOVA, G.; BALOGHOVA, J.; PODRACKA, A.; MOJZIS, J. Anticancer Potential of Natural Chalcones: In Vitro and In Vivo Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 12, 2023.
- MIKHEL, I. B.; BAKHRUSHINA, E. O.; PETRUSEVICH, D. A.; NEDORUBOV, A. A. Development of an Intranasal In Situ System for Ribavirin Delivery: In Vitro and In Vivo Evaluation. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 16, n. 1125, p. 1–29, 2024.
- MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, p. 55–63, 1983.
- MOTHANA, R. A.; ARBAB, A. H.; ELGAMAL, A. A.; PARVEZ, M. K.; AL-DOSARI, M. S. Isolation and Characterization of Two Chalcone Derivatives with Anti-Hepatitis B Virus Activity from the Endemic. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 952, p. 1–10, 2022.
- MULLER, W. J.; MADHI, S. A.; NUÑEZ, B. S.; COTS, M. B.; BOSHEVA, M.; DAGAN, R.; HAMMITT, L. L.; LLAPUR, C. J.; NOVOA, J. M.; LLORENS, X. S.; GRENHAM, A.; KELLY, E. J.; MANKAD, V. S.; SHROFF, M.; TAKAS, T.; LEACH, A.; VILLAFANA, T. C or r e s p o n d e n c e Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. **The New England Journal of medicine**: p. 2023–2025, 2023.
- NAKHJAVANI, M.; ZARGHI, A.; SHIRAZI, F. H. Cytotoxicity of Selected Novel Chalcone Derivatives on Human Breast, Lung and Hepatic Carcinoma Cell Lines. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 13, n. July 2013, p. 953–958, 2014.
- ÖZKAN, B.; ALTUNTAS, E.; ÜNLÜ, Ü.; KOÇ, R. Ç. Development of an Antiviral Ion-Activated In Situ Gel Containing 18 β -Glycyrrhetic Acid: A Promising Alternative against Respiratory Syncytial Virus. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, p. 24, 2023.
- PENG, R.; CHEN, C.; CHEN, Q.; ZHANG, Yuwen; HUANG, R.; ZHANG, Yanjun; LI, J.; SHERRY, L. Global progress in clinical research on human respiratory syncytial virus vaccines. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], n. September, p. 1–21, 2024.
- QIN, S.; HUANG, X.; QU, S. Baicalin Induces a Potent Innate Immune Response to Inhibit Respiratory Syncytial Virus Replication via Regulating Viral Non-Structural 1 and Matrix RNA. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, n. June, p. 1–12, 2022.
- QUEIROZ, J. A. da S.; ALVES, L. S.; DALL'ACQUA, D. S. V.; SOUZA, L. F. B. Desenho e Validação de Primers In Silico para Detecção do Vírus Sincicial Respiratório Humano. **Revista Fimca**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 17–30, 2017.
- RAJENDRAN, G.; BHANU, D.; ARUCHAMY, B.; RAMANI, P.; PANDURANGAN, N.; BOBBA, K. N.; OH, E. J.; CHUNG, H. Y. Chalcone Derivatives: A Promising Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. [s. l.], 2022. e : A Promising Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. **Pharmaceutics**, [s. l.], 2022.
- RANI, A.; ANAND, A.; KUMAR, K.; KUMAR, V. Recent developments in biological aspects of chalcones: the odyssey continues. **Expert Opinion on Drug Discovery**,

- [s. l.], v. 14, n. 3, p. 249–288, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1573812>.
- REPORT, T. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection abstract. [S. l.: s. n.], 2014.
- RIVAS-FUENTES, S.; SANTOS-MENDOZA, T.; SALGADO-AGUAYO, A.; SEVILLA-REYES, E. The Role of the CX3CR1-CX3CL1 Axis in Respiratory Syncytial Virus Infection and the Triggered Immune Response. [s. l.], p. 1–13, 2024. Disponível em: www.preprints.org.
- SAK, K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. **Pharmacognosy Reviews**, [s. l.], v. 8, n. 16, p. 25, 2014.
- SCUDERO, O. B.; SANTIAGO, V. F.; PALMISANO, G.; SIMABUCO, F. M.; VENTURA, A. M. The respiratory syncytial virus M2-2 protein is targeted for proteasome degradation and inhibits translation and stress granules assembly. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 7 July, p. 1–26, 2023.
- SHANG, Z.; TAN, S.; MA, D. Respiratory syncytial virus: From pathogenesis to potential therapeutic strategies. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 14, p. 4073–4091, 2021.
- SIMÕES, E. A. F.; BONT, L.; MANZONI, P.; FAUROUX, B.; PAES, B.; FIGUERAS-ALOY, J.; CHECCHIA, P. A.; CARBONELL-ESTRANY, X. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. **Infectious Diseases and Therapy**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 87–120, 2018.
- SINHA, S.; MEDHI, B.; RADOTRA, B. D.; BATOVSKA, D. I.; MARKOVA, N.; BHALLA, A.; SEHGAL, R. Antimalarial and immunomodulatory potential of chalcone derivatives in experimental model of malaria. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03777-w>.
- STEVENSON, N. J.; MURPHY, A. G.; BOURKE, N. M.; KEOGH, C. A.; HEGARTY, J. E.; FARRELLY, C. O. Ribavirin Enhances IFN- α Signalling and MxA Expression: A Novel Immune Modulation Mechanism during Treatment of HCV. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 5, 2011.
- SUN, Z.; PAN, Y.; JIANG, S.; LU, L. Respiratory syncytial virus entry inhibitors targeting the F protein. **Viruses**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 211–225, 2013.
- SUTTO-ORTIZ, P.; ELÉOUËT, J.-F.; FERRON, F.; DECROLY, E. Embedding RNA Polymerase and Capping Activities. **Viruses**, [s. l.], p. 1–25, 2023.
- TECHAARPORNKUL, S.; BARRETTO, N.; PEEPLES, M. E. Functional Analysis of Recombinant Respiratory Syncytial Virus Deletion Mutants Lacking the Small Hydrophobic and / or Attachment Glycoprotein Gene. **Journal of virology**, [s. l.], v. 75, n. 15, p. 6825–6834, 2001.
- THORNHILL, E. M.; VERHOEVEN, D. Respiratory Syncytial Virus' s Non-structural Proteins: Masters of Interference. **Front Cell Infect Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 1–9, 2020.
- TONON, K. M.; CHUTIPONGTANATE, S.; MORROW, A. L.; NEWBURG, D. S. Human Milk Oligosaccharides and Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 100218, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100218>.
- VILLA, S. M.; HECKMAN, J.; BANDYOPADHYAY, D. Medicinally Privileged Natural Chalcones: Abundance, Mechanisms of Action, and Clinical Trials. **Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, p. 1–22, 2024.

- WANG, H.; JIA, X.; ZHANG, M.; CHENG, C.; LIANG, X.; WANG, X.; XIE, F.; WANG, J.; YU, Y.; HE, Y.; DONG, Q.; WANG, Y.; XU, A. Phytomedicine Isoliquiritigenin inhibits virus replication and virus-mediated inflammation via NRF2 signaling. *Phytomedicine*, [s. l.], v. 114, p. 154786, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154786>.
- XU, H.; LI, S.; LIU, J.; CHENG, J.; KANG, L.; LI, W.; ZHONG, Y.; WEI, C.; FU, L.; QI, J.; ZHANG, Y. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti - inflammatory effects against COVID - 19. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 120, p. 1–11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2301775120>.
- YEH, C. F.; CHIH, K.; CHAI, L.; SHIEH, D. E.; HONG, M. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], n. January 2013.
- ZHANG, C.; LI, N.; NIU, F. Microbial Pathogenesis Baicalein triazole prevents respiratory tract infection by RSV through suppression of oxidative damage. **MICROBIAL PATHOGENESIS**, [s. l.], v. 131, p. 227–233, 2019.