



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



**CECILÃNE REGINA DIOCLECIA DA SILVA**

**REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA NO  
TRATAMENTO DA COVID-19: UMA ÊNFASE EM ANTIVIRAIS  
ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS/NUCLEOTÍDEOS.**

**RECIFE**

**2021**

CECILÂNE REGINA DIOCLECIA DA SILVA

**REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA NO  
TRATAMENTO DA COVID-19: UMA ÊNFASE EM ANTIVIRAIS  
ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS/NUCLEOTÍDEOS.**

Monografia apresentada a coordenação do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira.

**RECIFE**

**2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S586r Silva, Cecilâne Regina Dioclecia da  
REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA  
ÊNFASE EM ANTIVIRAIS ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS/NUCLEOTÍDEOS. / Cecilâne Regina Dioclecia da  
Silva. - 2021.  
57 f. : il.

Orientador: Ronaldo Nascimento de Oliveira.  
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química,  
Recife, 2022.

1. Reposicionamento de Fármacos. . 2. Covid-19. 3. SARS-CoV-2. . 4. Antivirais. . 5. Análogos  
nucleosídeos/nucleotídeos. . I. Oliveira, Ronaldo Nascimento de, orient. II. Título

---

CDD 540

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**CECILÂNE REGINA DIOCLECIA DA SILVA**

**REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA ÊNFASE EM ANTIVIRAIS ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS/NUCLEOTÍDEOS.**

Monografia apresentada como pré-requisito de conclusão do Curso de Licenciatura Plena em Química, da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

APROVADO EM \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira – UFRPE

Orientador

---

Prof. Dr. Marcílio Martins de Moraes– UFRPE

Primeiro Examinador

---

Me. Bruna Martins Guimarães – UFRPE

Segundo Examinado

Dedico este trabalho a Deus, ao meu marido Guilherme, familiares, amigos e às famílias enlutadas que tiveram a vida de seus entes queridos ceifadas por causa da SARS-CoV-2, em sinal de esperança de que tudo isso vai passar.

## AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo ao meu Deus (Yahweh), por proporcionar-me a vida, agraciar-me com saúde e suprir as minhas necessidades ao longo dessa jornada.

Meu digníssimo marido Guilherme Ribeiro pela compreensão, incentivo e apoio. Minha mãe Audilene Silva e a minha sogra Inalda Ribeiro pelo apoio e conselhos.

Ao meu prezado orientador Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira, os meus sinceros agradecimentos, pela paciência, oportunidade e credibilidade ao depositar em mim confiança, e permitir trabalhar em seu grupo de pesquisa no laboratório de síntese de compostos bioativos (LSCB). E pelo ótimo convívio ao longo desses anos de trabalho.

Agradeço a Universidade Federal Rural de Pernambuco por ser tão acolhedora e defensora dos direitos do estudante. Os ambientes de estudo são incríveis.

Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq, por estarem presentes na minha trajetória de pesquisa científica, especialmente ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI).

Aos alunos e ex-alunos de laboratório Alana Calou, Arthur, Bruna Guimarães, Carla, Deivson Aguiar, Geovane de Matos, Ingrid Trajano, Kethully Lima, Luis Gustavo, Pedro Souza, Yasmim, muito obrigada pelas palavras de incentivo, disponibilidade em ajudar, paciência em ensinar e sanar muitas de minhas dúvidas.

Aos meus amigos Virgínia, Lílian, Edmilson, Guilherme Jesus, Jonata Guilherme, Thiago e Alexandra por tornarem esse período mais leve.

A minha querida amiga Paula Priscila, que mesmo de laboratório diferente estava à disposição para ajudar.

Ao professor Dr. Pedro Calabrez, ao professor Me. Alexsandro Alberto (grande amigo), e a todos os professores que contribuíram para a minha formação de algum jeito, principalmente os da graduação, por contribuírem com seus importantes conteúdos científicos.

Enfim, a todos que me auxiliaram de alguma forma, direta ou indiretamente, sou muito agradecida.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

## RESUMO

Em dezembro de 2019, foi identificada uma nova cepa do coronavírus. O vírus SARS-CoV-2 é o causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave, sendo conhecida popularmente como Covid-19. A covid-19 se espalhou por todo o mundo, sendo declarado uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde. Essa doença já dizimou cerca de 5,22 milhões da população mundial. Por ser um novo vírus, ainda não há tratamento eficaz. Uma estratégia geralmente mais rápida é o reposicionamento de fármacos que já foram aprovados por agências competentes para tratar outras doenças, podendo ser, após estudos clínicos, indicados para tratar os sintomas causados pelo SARS-CoV-2. Os fármacos empregados nesses tratamentos, de acordo com o estágio da doença, sendo em algum grau eficazes ou não, foram: remdesivir, favipiravir, sofosbuvir, tenofovir e ribavirina. Esta revisão focou nesses medicamentos citados, que são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos. Podendo destacar o remdesivir, favipiravir e o galidesivir por causa de seus testes promissores. Foi realizado uma revisão bibliográfica com levantamento de dados dos medicamentos reposicionados de acordo com a sua eficácia no tratamento contra o coronavírus. Desta forma, apresentamos um panorama sobre os medicamentos existentes que estão sendo ou foram empregados na tentativa de diminuir os efeitos da covid-19. Tendo em vista a perspectiva de desenvolver um novo medicamento específico para tratar a doença causada pelo vírus Sars-CoV-2.

**Palavras-chave:** Reposicionamento de Fármacos. Covid-19. SARS-CoV-2. Antivirais. Análogos nucleosídeos/nucleotídeos.



## ABSTRACT

In December 2019, a new strain of coronavirus was identified. The SARS-CoV-2 virus is the cause of severe acute respiratory syndrome, being popularly known as Covid-19. Covid-19 has spread throughout the world, being declared a pandemic on March 11, 2020, by the World Health Organization. This disease has already decimated about 5.22 million of the world's population. As it is a new virus, there is still no effective treatment. A generally faster strategy is the repositioning of drugs that have already been approved by competent agencies to treat other diseases, which may, after clinical studies, be indicated to treat the symptoms caused by SARS-CoV-2. The drugs used in these treatments, depending on the stage of the disease, whether effective or not to some degree, were galidesivir, remdesivir, favipiravir, sofosbuvir, tenofovir and ribavirin. It can highlight remdesivir, favipiravir and galidesivir because of their promising tests. This review focused on the last five drugs mentioned, which are nucleoside/nucleotide analogues. A literature review was carried out with data collection on repositioned drugs according to their effectiveness in the treatment of coronavirus. Thus, we present an overview of the existing drugs that are being or have been used to reduce the effects of covid-19. With a view to developing a new specific drug to treat the disease caused by the SARS-CoV-2 virus.

**Keywords:** Drug repurposing. Covid-19. SARS-CoV-2. Antivirals. Nucleoside/nucleotide analogues.

## LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Família de Coronavírus	17
Figura 2	Estrutura do vírus SARS-CoV-2	17
Figura 3	Mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2 na célula	22
Figura 4	Molnupiravir e Paxlovid	24
Figura 5	Processo de P&D de fármacos: fases pré-clínica e clínica, e o processo de revisão e aprovação do novo medicamento.	25
Figura 6	Cloroquina e Hidroxicloroquina	26
Figura 7	Dados da pesquisa	27
Figura 8	Dexametasona	28
Figura 9	Azitromicina	29
Figura 10	Ciclosporina	31
Figura 11	Lopinavir	32
Figura 12	Ritonavir	34
Figura 13	Atazanavir	35
Figura 14	Darunavir	36
Figura 15	Análogos nucleosídeo/nucleotídeo	37
Figura 16	Remdesivir	38
Figura 17	Tenofovir	39
Figura 18	Favirpiravir e Umifenovir	40
Figura 19	Sofosbuvir e Daclastavir	41
Figura 20	Ribavirina	42

Figura 21	Galidesivir	43
Figura 22	Ação dos medicamentos para conter a contaminação pelo vírus SARS-CoV-2	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATV	Atazanavir
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CoVs	Coronavírus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRV	Darunavir
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
FDA	Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos Dos Estados Unidos
FPV	Favipiravir
GDV	Galidesivir
HBV	Vírus da Hepatite B
HCC	hepatite C crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
LPV	Lopinavir
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Descoberta
RDV	Remdesivir
RNA	Ácido Ribonucleico

RTV	Retonavir
RVN	Ribavirina
Proteína S	Proteína Spike
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBV	Sofosbuvir
TCZ	Tocilizumabe
TFV	Tonofovir
TMPRSS2	Serinoprotease transmembrana II

## LISTA DE QUADRO

Quadro 1	33
Quadro 2	33
Quadro 3	45

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	16
1.1 METODOLOGIA.....	17
1.2 OBJETIVO GERAL .....	18
1.2.1 Objetivos Específicos .....	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1.1 Antimaláricos .....	27
2.1.2 Corticosteróide .....	29
2.1.3 Antibiótico .....	30
2.1.4 Anticorpos Monoclonal Humanizado .....	32
2.1.5 Inibidores de Calcineurina (Imunossupressor) .....	32
2.1.6 Peptídomiméticos .....	33
2.1.6.1 Lopinavir (LPV).....	34
2.1.6.2 Ritonavir (RTV) .....	36
2.1.6.3 Atazanavir (ATV).....	37
2.1.6.4 Darunavir (DRV).....	38
2.1.7 Análogos Nucleosídeos/ Nucleotídeos.....	39
2.1.7.1 Remdesivir (RDV).....	41
2.1.7.2 Tenofovir (TFV).....	41
2.1.7.3 Favipiravir (FPV) .....	42
2.1.7.4 Sofosbuvir (SBV) .....	43
2.1.7.5 Ribavirina (RVN) .....	44
2.1.7.6 Galidesivir (GDV) .....	45
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47

3.1 PERSPECTIVA .....	49
4 REFERÊNCIAS.....	51



## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a definição proposta pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), o termo “Reposicionamento de Fármacos”, corresponde a um protocolo para descobrir novas aplicações de um medicamento existente, que não foram anteriormente identificadas, e que no momento não são prescritos ou investigados (BUCKLE *et al.*, 2013). Em outras palavras, é um protocolo usado para o tratamento de doenças que ainda não têm medicação específica. Essa estratégia, embora pouco conhecida, não é nova, e pode resultar em aplicações inovadoras. Por exemplo, o primeiro fármaco com o reposicionamento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi a Zidovudina, originalmente criado para agir como anticâncer, em 1987 foi aprovado para tratamento do vírus HIV (TU *et al.*, 2010). Outro caso bem conhecido é o Citrato de Sildenafilina, popularmente conhecido como Viagra; foi desenvolvido originalmente para tratar os sintomas causados pela angina de peito, com o intuito de dilatar os vasos sanguíneos sem resultados promissores. No final dos anos 90, o viagra ganhou uma nova aplicação na disfunção erétil, foi o primeiro tratamento oral eficaz para essa disfunção (GHOFRANI, OSTERLOH, GRIMMINGER, 2006).

Para desenvolver um novo medicamento existem diversas etapas para sua obtenção, podendo levar, nas melhores das hipóteses, de dez a quinze anos de pesquisas, isso sem considerar impedimento em nenhuma das etapas. Além do tempo ser exacerbado, o investimento é muito alto, na casa dos bilhões de reais. Em comparação, a estratégia de reposicionar medicamentos conhecidos e aprovados pelos órgãos reguladores é bem mais viável, principalmente quando o custo e o tempo são levados em consideração. Porque o reposicionamento de fármaco pode durar de três a cinco anos. Pelo fato de a obtenção do medicamento candidato ao reposicionamento ser conhecida industrialmente, o sítio ativo, seus efeitos colaterais e sua eficácia, o processo para testes clínicos é encurtado (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020).

Pelo fato do SARS-CoV-2 ser o motivo de uma pandemia e ser um vírus descoberto recentemente, e não possuir medicamentos específicos, surgiu a necessidade de se aplicar a estratégia de reposicionamento de fármacos, empregando os fármacos que se destacaram com alguma atividade de inibição viral. Por ainda não haver tratamento seguro e

eficaz específico, estudos clínicos com antivirais já aprovados pelas principais agências reguladoras no mundo, como a ANVISA, FDA (Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos Dos Estados Unidos), OMS (Organização Mundial da Saúde), MHRA (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde) e EMA (Agência Europeia de Medicamentos) para uso em tratamento de outros vírus foram avaliados para uso no tratamento do Covid-19 (PARKS, SMITH, 2020).

Diversas classes farmacológicas estão sendo utilizadas como antivirais, antimaláricos, anticoagulantes, antiparasitários, anti-inflamatórios, por exemplo. Mas, os antivirais são os que mais se destacaram. Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos têm se mostrado promissores nos testes *in vitro/ in vivo*, e testes clínicos, porque apresentam em sua estrutura moléculas que se assemelham com o código genético do vírus, podendo enganar o mecanismo de replicação viral e consequentemente interromper seu ciclo (LI *et al*, 2021).

Diante da relevância desse tema, por ser um problema recente e de interesse público, uma revisão bibliográfica foi proposta a fim de fazer um levantamento sobre o reposicionamento de fármacos usados no tratamento da covid-19 nos últimos dois anos, e analisar o desempenho dos análogos nucleotídicos/nucleosídicos que foram ou estão sendo utilizados para tratar os sintomas dessa doença (SAXENA, 2020, PARKS, SMITH, 2020).

## 1.1 METODOLOGIA

Esse projeto foi desenvolvido por meio de uma pesquisa bibliográfica sobre o tema tratamento da covid-19 e as formas de conter o vírus SARS-CoV-2, principalmente a partir dos trabalhos publicados em periódicos científicos.

A busca e escolha dos artigos e textos relacionados ao reposicionamento de fármacos usados para o tratamento contra a Covid-19, focalizou-se no período dos anos de 2001 a 2021. Por ser um tema recente, foi necessário comparar com os outros surtos causados por vírus da mesma família Coronavírus, e a forma que esses vírus foram combatidos com informações dos últimos vinte anos.

A pesquisa dos artigos foi realizada no banco de dados do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Scielo, Google

Acadêmico, Site da Organização Mundial da Saúde (OMS), Science-gov e Elsevier, o que proporcionou a obtenção de textos com informações de qualidade e que tem o objetivo de divulgar corretamente o desenvolvimento científico, obtendo-se após seleção 83 documentos, entre artigos e outros materiais informativos.

O critério da escolha dos artigos foi o reposicionamento de fármacos aplicados no tratamento da covid-19 e os resultados dos seus testes *in vitro*, *in vivo* e clínicos, com ênfase nos medicamentos análogos nucleosídeos/nucleotídeos.

Posteriormente, analisaremos o histórico da estratégia de reposicionamento de fármaco e o porquê da aplicação no tratamento da covid-19. Será observado também os fármacos utilizados, destacando suas características estruturais e bioativas, ao mesmo tempo que relataremos seu desempenho contra a Covid-19.

## 1.2 OBJETIVO GERAL

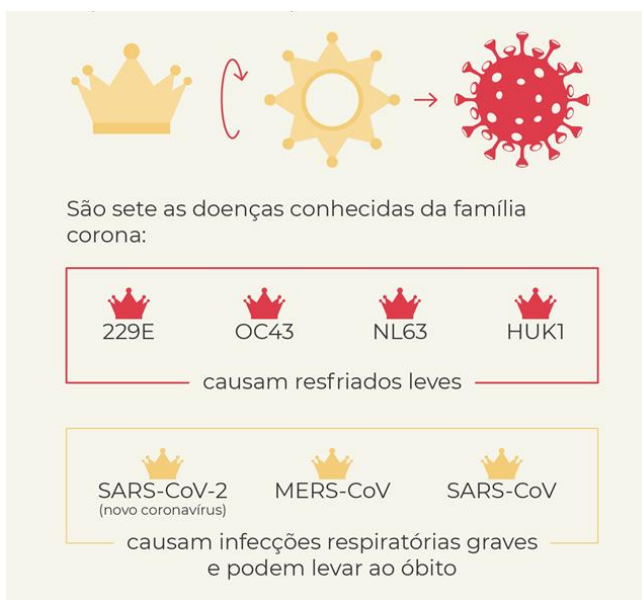
Elaborar um texto de revisão bibliográfica sobre Reposicionamento de Fármacos como estratégia no tratamento da covid-19: Com ênfase em antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos.

### 1.2.1 Objetivos Específicos

- Fazer um levantamento de dados sobre o reposicionamento de fármacos usados no tratamento da covid-19.
- Classificar os medicamentos aplicados para tratar a covid-19 com resultados dos testes *in vivo*, *in vitro* e clínicos.
- Discutir sobre os análogos nucleosídeos/nucleotídeos.

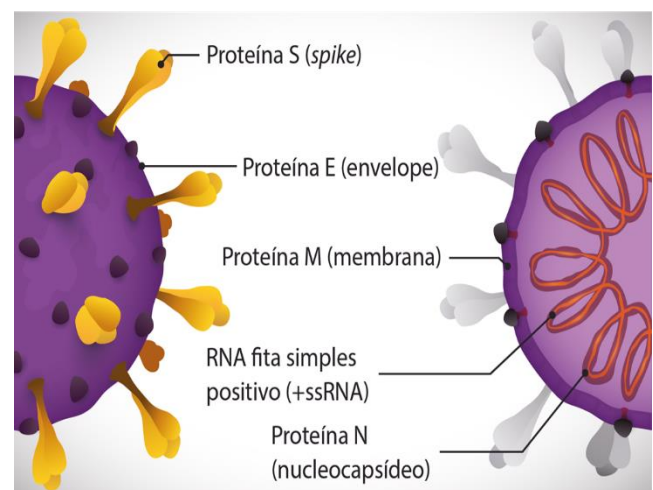
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Coronavírus (CoVs), (Figura 1), é uma família composta por sete variedades de vírus conhecidos até o momento: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV, MERS-COV e SARS-CoV-2 (Figura 2). Eles são envelopados com Ácidos Ribonucleicos (RNA) de fita simples de sentido positivo. Possuem tamanho que variam entre 60 nm a 140 nm, e podem infectar humanos. Os animais podem até ter contato com o vírus, mas a saúde dos animais não é prejudicada, ficando livre de perigo. Contudo, em humanos pode causar problemas no sistema respiratório variando desde um simples resfriado até uma grave infecção pulmonar (AHIDJO *et al.*, 2020).



**Figura 1 Família Coronavírus**

Fonte: UFRGS, 2021



**Figura 2 Estrutura do Vírus SARS-CoV-2**

Fonte: LABTEST, 2021.

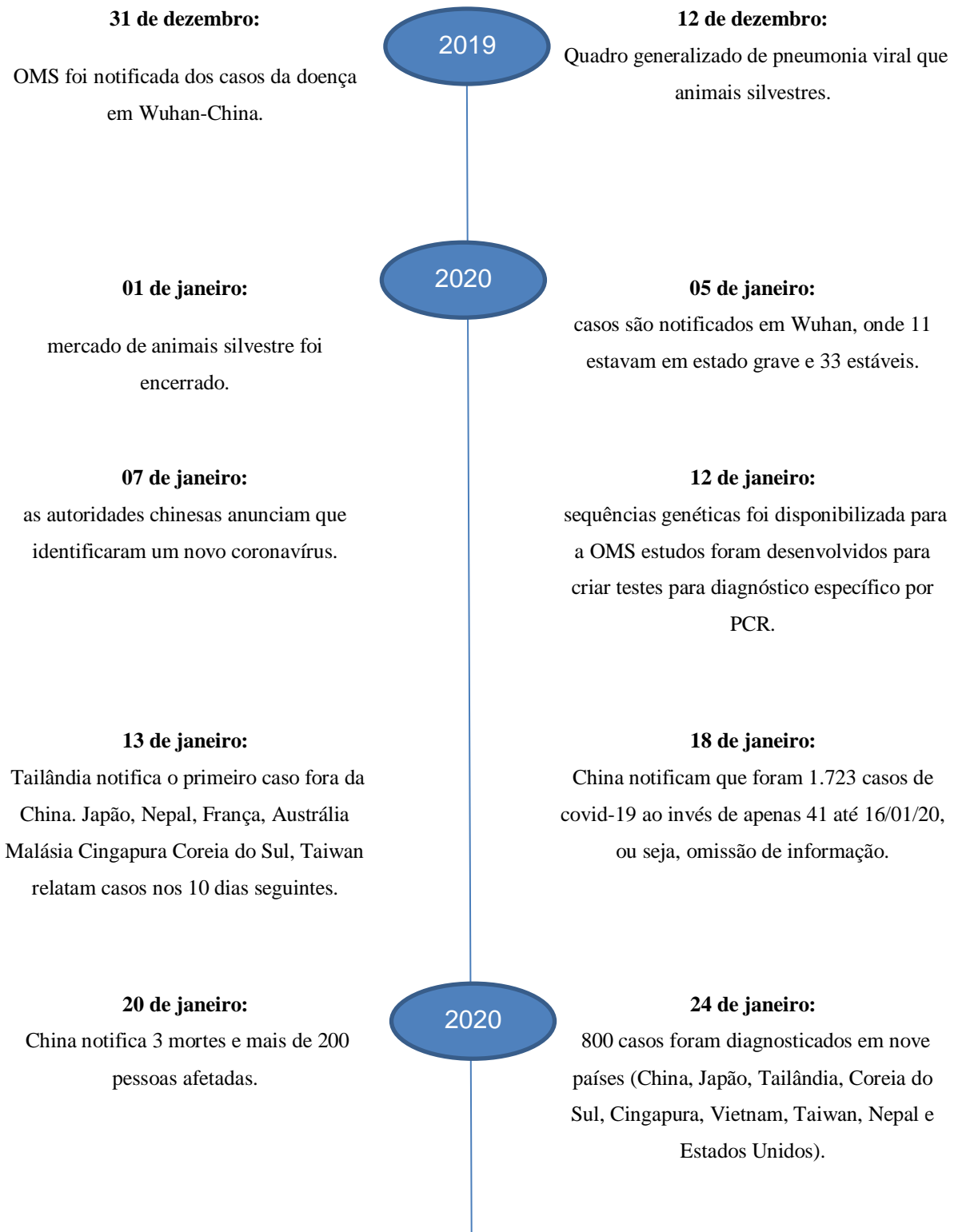
As cepas HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E são as que causam problemas respiratórios leves. O SARS-CoV (Síndrome respiratória aguda grave), e o MERS-CoV (Síndrome respiratória do Oriente Médio) causam infecções agudas graves e podem ser fatais. O mais novo vírus pertencente a essa família foi identificado por SARS-CoV-2, muito parecido com o SARS-CoV (AHIDJO *et al.*, 2020). Enquanto o SARS-CoV e o Mers-CoV eram mais letais, ou seja, o indivíduo que contraía o vírus morria rapidamente, sendo assim os vírus não se espalhavam rapidamente. O SARS-CoV-2, por sua vez, não mata

o hospedeiro de imediato, sendo mais contagioso, se espalha rapidamente. Podendo causar severas complicações nos pacientes que possuem, ou não, outras patologias como quadros clínicos de doenças crônicas e autoimunes (HUANG *et al.*, 2020, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2004), chegando a resultar em óbito.

A contaminação por Coronavírus que resultaram em doenças humanas graves se originaram como resultado de um transbordamento de seu hospedeiro animal primário, através de uma espécie intermediária e finalmente em humanos. Em 2002-2003 ocorreu surto epidêmico de contaminação pelo SARS-CoV na Ásia (HWANG *et al.*, 2006), esse vírus é originário no morcego, tendo como o seu hospedeiro intermediário o gato, e em seguida humano (AHIDJO *et al.*, 2020).

Em 2012 a cepa do vírus MERS-CoV foi notificada como uma epidemia, tendo o hospedeiro intermediário o camelo/dromedário, contaminando humanos pelo contato. A contaminação começou na Arábia Saudita, gerando 2.494 infecções e 858 mortes (COLEMAN *et al.*, 2016).

Alguns anos depois, em dezembro de 2019 foi notificado um surto de contágio de uma doença que afetava as vias respiratórias em Wuhan, na China (WALLS *et al.*, 2019), e em 11 de março de 2020, a OMS declarou uma pandemia por contaminação com o vírus SARS-CoV-2, cuja a doença é popularmente conhecida como Covid-19. A propagação da doença chegou a afetar 241 países, resultando aproximadamente em 265,8 milhões de casos confirmados e 5,2 milhões de mortes, contabilizados até então (OMS, 2021, Our World in Data, 2021). A seguir a cronologia dos principais eventos causados pela consequência da contaminação pelo vírus SARS-CoV-2, (Tabela1).



**25 de janeiro:**

Hong Kong decreta emergência.

**06 de fevereiro:**

morre oftalmologista que tentou alertar sobre o novo coronavírus.

**19 de fevereiro:**

Irão relata duas mortes.

**26 de fevereiro:**

Noruega, Dinamarca, Holanda, Irlanda do Norte, Romênia, Grécia, Georgia, Paquistão, Macedônia do Norte e Brasil relatam os primeiros casos da doença.

**20 de março:**

Itália registra 6.000 novos casos e 627 mortes em 24 horas.

**02 de abril:**

mundialmente, um milhão de casos são reportados.

**02 de fevereiro:**

morre um chinês de Wuhan nas Filipinas, dois dias depois uma morte em Hong Kong.

**12 de fevereiro:**

relatos de infecção no navio Diamond Princess atracado em Yokohama- Japão, 700 pessoas são infectadas a bordo.

**20 de fevereiro:**

início da epidemia italiana, Bahain e Iraque.

**11 de março:**

OMS declara o surto de coronavírus uma pandemia.

**25 de março:**

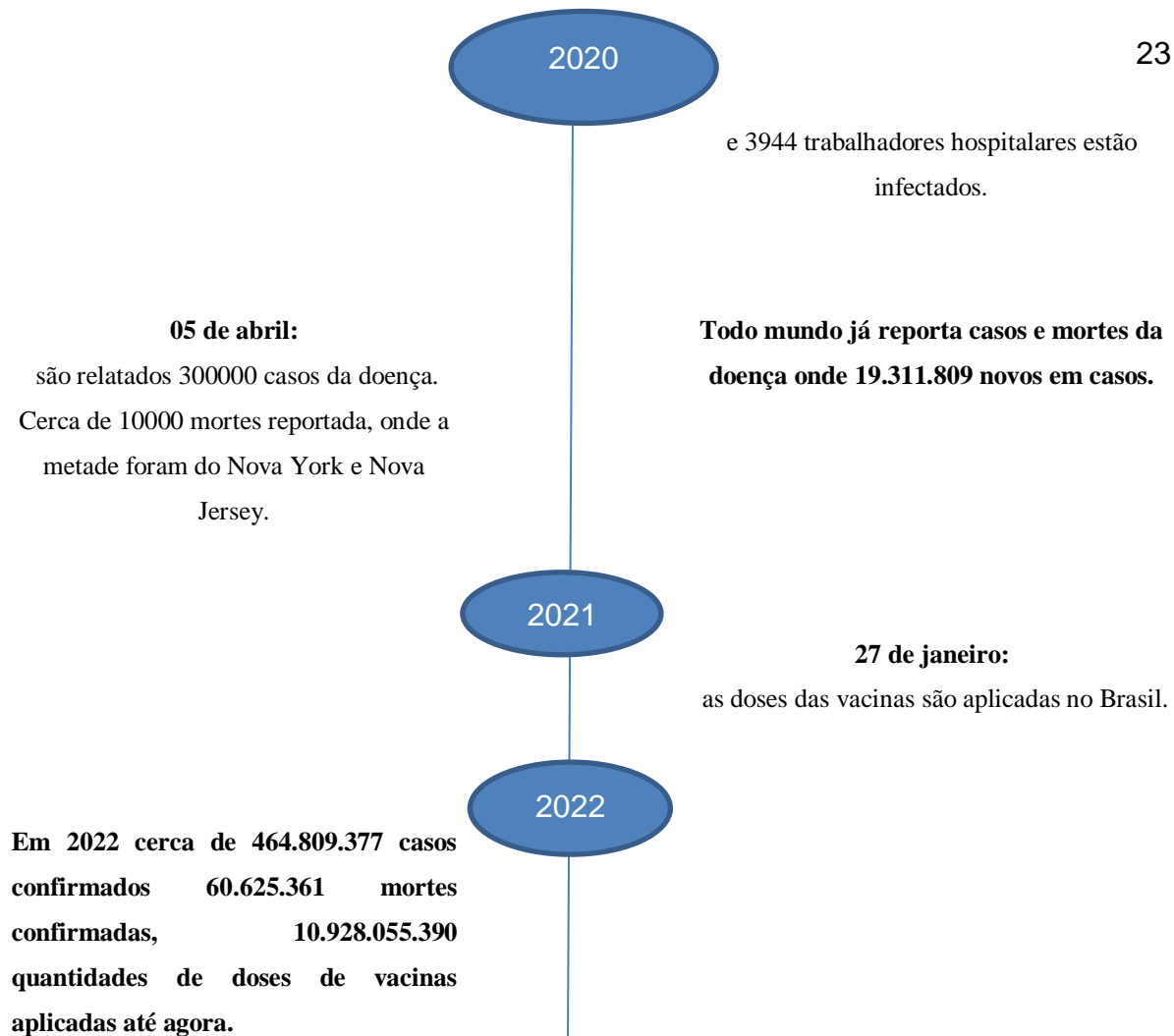
jovem de 16 anos morre no sul de Paris, sem histórico de comorbidades.

**01 de abril:**

os dados da pandemia são comparados ao da segunda guerra mundial, "pior crise".

**04 de abril:**

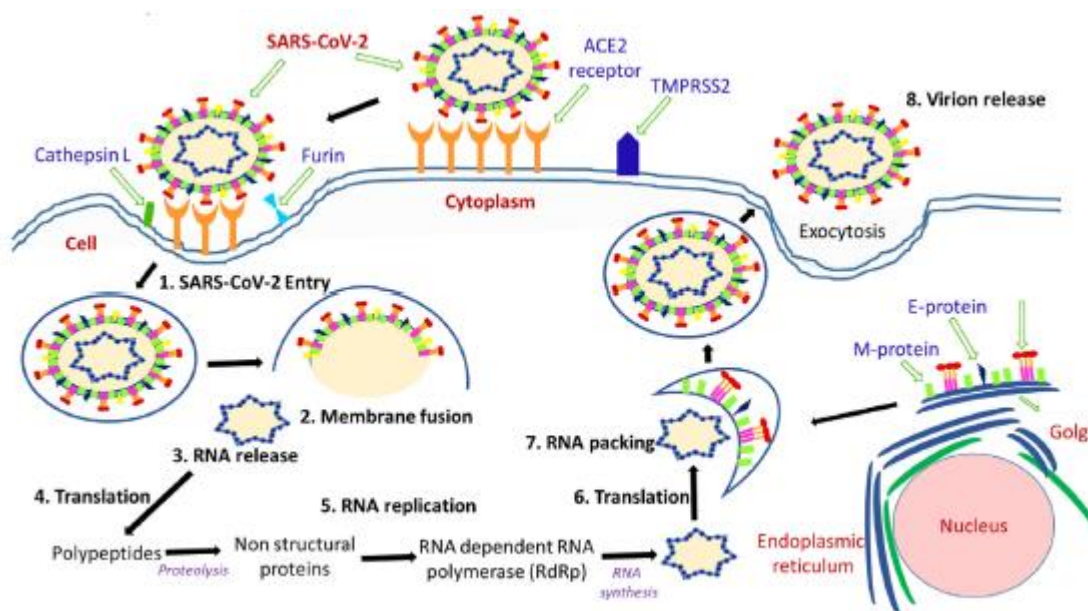
França, 6800 doentes estão sendo tratados. Na Itália, 80 médicos morreram de covid-19



A contaminação acontece pelo contato com indivíduos infectados, superfícies contaminadas ou pelo ar através das gotículas de salivas no ar. Sendo um desafio mundial, até então não existem tratamentos específicos para esta doença, medicamentos antivirais, por exemplo. As medidas adotadas para minimizar a transmissão do vírus foram desde o distanciamento social, com o fechamento de diversos lugares considerados não essencial pelo governo até a pesquisa de vacinas e uso de máscaras (NUNES *et al.*, 2020).



A entrada do vírus na célula do corpo humano ocorre pela interação da glicoproteína Spike (S) presente no vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente na célula. A glicoproteína S se liga ao receptor da enzima ECA2, e a serina protease (alfa aminoácido) TMPRSS2 (é uma proteína da superfície celular endotelial), também presente na célula fragmenta a proteína S, tornando possível a entrada do vírus na célula (WONG *et al.*, 2004). A partícula viral uma vez internalizada na célula começa a replicar o seu material genético (RNA), fazendo a célula trabalhar para ela. Em seguida ocorre a abertura da membrana do vírus e da célula, liberando o RNA viral. Esse material viral será traduzido e replicado, formando e liberando novas partículas virais para infectar outras células e repetir o ciclo viral (GUO *et al.*, 2020) como mostrado na Figura 3.



**Figura 3** Mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2 na célula.

Fonte: SHAGUFTA, I. A, 2021.

Algumas formas de tratamento foram desenvolvidas com os plasmas de doadores que foram infectados com a doença, mas que já estavam curados. No processo de cura, desenvolveram anticorpos naturais contra o vírus. Essa forma visou proporcionar aos pacientes voluntários desenvolver anticorpos para combater a doença de forma “natural”. Outro modo de atuação foi a produção sintética de anticorpos, os produzidos pela Regeneron

foram codificados por 10933 e 10987; já o produzido pela Eli Lilly foi codificado por Ly3819253. (GUO *et al.*, 2020).

Outra forma de prevenir um quadro grave da doença viral seria a vacinação em massa. Durante esse período de pandemia, diversos laboratórios começaram a desenvolver vacinas para prevenir a doença. As empresas Moderna, Pfizer e Astrazeneca anunciaram resultados de seus estudos em novembro de 2020, com eficácia superior a 90%. Os dados das vacinas foram analisados pelos órgãos reguladores para atestar eficácia, que no caso do Brasil é a ANVISA.

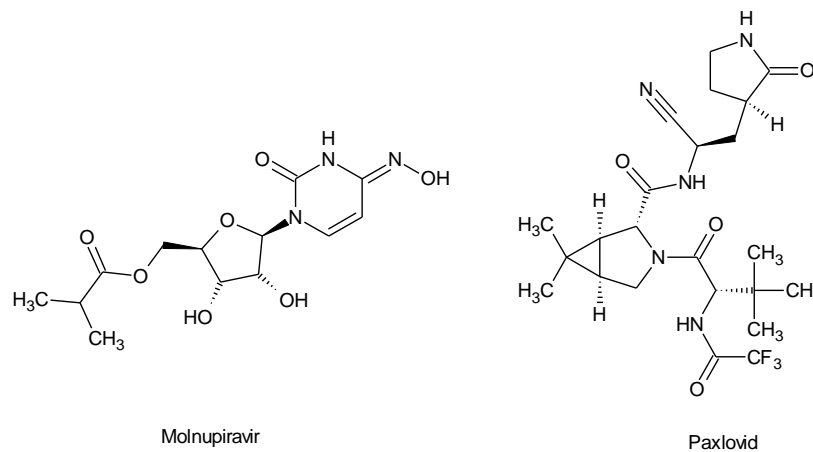
Em pouco tempo, em comparação com o prazo comum, as vacinas foram desenvolvidas e comercializadas. Essa rapidez só foi possível pela união de informações, tecnologia e recursos compartilhados para combater a doença; além dos estudos realizados anteriormente por causa dos surtos causados por cepas da mesma família de vírus. No mundo, a vacinação teve início no Reino Unido em 08 de dezembro de 2020, e quanto a população brasileira, “o Ministério da Saúde confirmou, no dia 19 de janeiro de 2021, a entrega de 6 milhões de doses da vacina CoronaVac para todos os estados e o Distrito Federal, marcando, assim, o início da vacinação em quase todo o país” (FARIAS *et al.*, 2021, pág. 2).

Contudo, elas não são indicadas para tratar a doença. Há casos de pessoas que mesmo vacinadas com o ciclo completo das doses ainda foram infectadas com quadro leve da doença. Como comentado a vacina tem uma grande contribuição para minimizar os casos graves e levar a taxa de mortalidade para níveis baixos.

Infelizmente, o vírus continua circulando, pois as vacinas não impedem a contaminação, age como um fator de estímulo ao sistema imunológico para produzir anticorpos e defesa celular de uma forma geral, minimizando quadros graves da doença (STEVANIM, 2020).

Apesar da importância das vacinas, fato demonstrado recentemente, uma vez que o aumento do nível de vacinação mostrou queda considerável no número de internações e óbitos; o desenvolvimento de antivirais é essencial no combate às viroses, porque apenas a vacina não vai fazer o vírus parar de circular. Até o momento, apenas a farmacêutica Pfizer e a Merck desenvolveram os únicos antivirais específicos para tratar a contaminação por SARSCoV-2 (Figura 4), fármacos promissores que serão administrados por via oral. Enquanto o molnupiravir (Merck) age introduzindo mutações no genoma viral durante a sua

replicação, promovendo erros no genoma viral a ponto de o vírus não conseguir mais sobreviver. O da Pfizer, é uma combinação de um antiviral, denominado PF-07321332, e outro medicamento denominado ritonavir, tem como função inibir a principal protease do vírus, impedindo que o fígado quebre a proteína antes do vírus ser desativado. Mas, ainda estão em fase de testes clínicos (LEDFORD, 2021, HALFORD, 2021).



**Figura 4 Estrutura química do Molnupiravir e do Paxlovid.**

*Fonte: Própria*

Devido à contaminação mundial com o vírus SARS-CoV-2, e por não haver tratamento seguro e eficaz as pesquisas para desenvolver um tratamento para essa doença se intensificaram. Estudos clínicos foram realizados com medicamentos, já aprovados pela ANVISA para tratar outras doenças causadas por vírus, estão sendo reposicionados para combater os sintomas provocados pelo vírus SARS-CoV-2 (AHIDJO *et al.*, 2020, PARKS, SMITH, 2020).

Como o vírus sofre rapidamente diversas mutações a atualização das vacinas será extremamente importante, enquanto isso a descoberta de um antiviral eficiente e seguro é um dos objetivos da comunidade acadêmica para minimizar os efeitos na população contaminada (BENITO *et al.*, 2021)

Sendo assim, foi importante investigar meios de tratar os sintomas de graves a moderados, causados pela infecção por SARS-CoV-2, com medicamentos já existentes e aprovados pela ANVISA, visando contingenciamento eficaz e que tivesse um processo mais

curto. Porque para produzir um fármaco do zero a indústria utiliza o método Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (DiMASI, 2020), além de mais oneroso exime maior tempo para atingir o resultado. Levando em consideração todo o processo desde a pesquisa básica com a síntese e a descoberta com os testes biológicos *in vitro* e *in vivo* seguido dos testes clínicos, são necessários muitos anos de pesquisa, como mostra a Figura 5 (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020).



**Figura 5** Processo de P&D de fármacos: fases pré-clínica e clínica, e o processo de revisão e aprovação do novo medicamento.

Fonte: (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020)

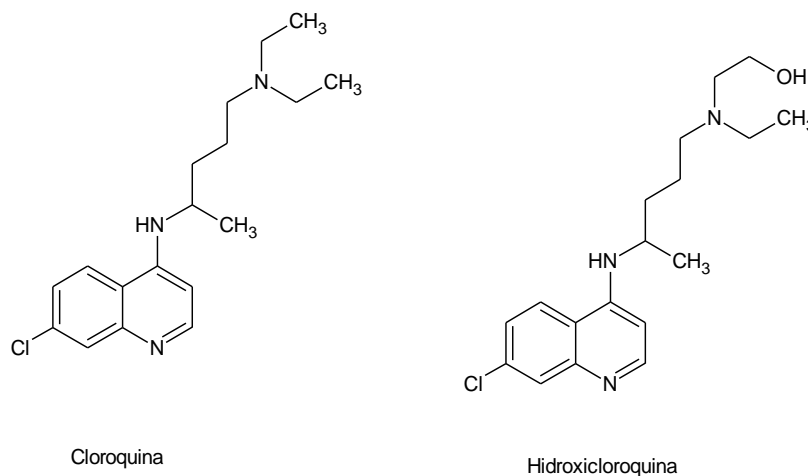
## 2.1 FÁRMACOS REPOSICIONADOS PARA O TRATAMENTO CONTRA SARS-CoV-2

Os fármacos reposicionados podem ser classificados de acordo com sua atividade biológica principal: Antimaláricos, Corticosteróide, Antibiótico, Anticorpo Monoclonal Humanizado, Inibidores de Calcineurina (Imunossupressor), Peptídeomiméticos e Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos. A seguir, os fármacos serão apresentados de acordo com essa classificação.

### 2.1.1 Antimaláricos

A cloroquina (Figura 6), uma 4-aminoquinolina com atividades antimaláricas, anti-inflamatórias e potencial de quimiossensibilização e radio sensibilização desenvolvido na

década de 1930 (PACKARD, 2014), e a hidroxicloroquina (Figura 6), análogo da cloroquina criado em 1946 para tratar lúpus e artrite reumatoide (LIU *et al.*, 2020).

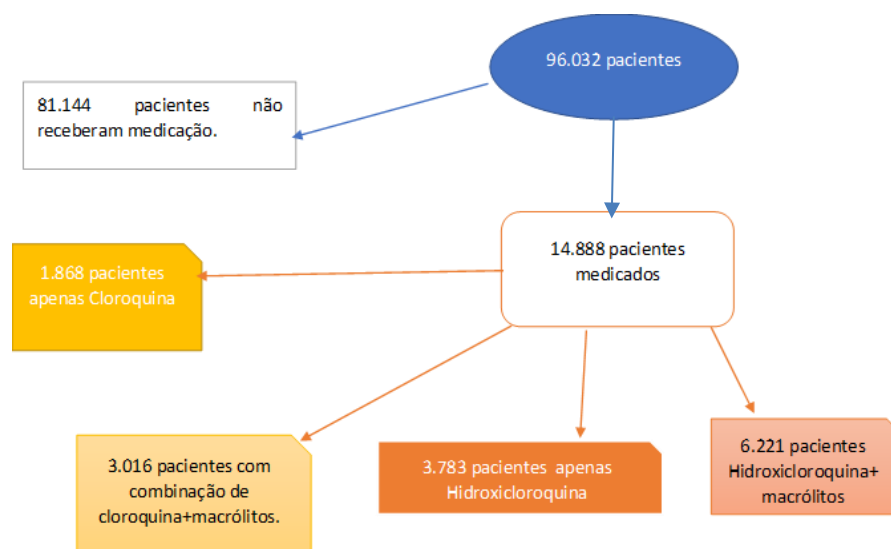


**Figura 7 Estrutura química da Cloroquina e da Hidroxicloroquina**

*Fonte: Própria*

A cloroquina e a hidroxicloroquina foram utilizadas no primeiro estágio da doença quando ocorre a ligação do vírus-receptor. (KIM *et al.*, 2019). Em estudos observacionais os tratamentos foram realizados com as drogas isoladas ou associadas a outros antibióticos do grupo dos macrolídeos de segunda geração, o que inclui a azitromicina e claritromicina. Ao mesmo tempo, foram coletadas informações de pacientes que tiveram a covid-19 confirmada e que não tivessem recebido nenhum desses esquemas de tratamento. Então, foram formados cinco grupos para serem comparados: o grupo de controle, sem nenhuma intervenção, e quatro outros grupos considerados grupos de intervenções (MEHRA *et al.*, 2020).

O objeto de interesse desse estudo era saber se entre os pacientes internados com covid-19, com esses quatro tipos de tratamento e sem tratamento, a chance de morrer era maior ou menor. Acrescida das perguntas adjacentes, consideradas de segurança: se teriam mais ou menos arritmias, se os pacientes iriam mais ou menos para a ventilação mecânica, se ficariam mais ou menos tempo no CTI, mais ou menos tempo internados. Dados gerais do estudo com as drogas (Figura 7):



**Figura 7 Dados da pesquisa**

Fonte: Própria

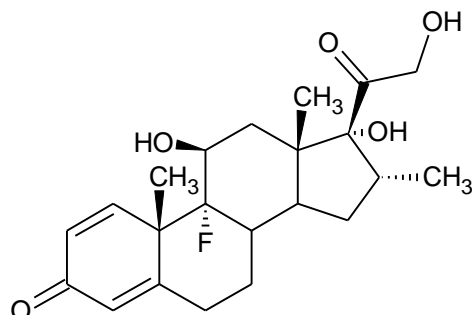
Sendo assim, foi constatado que o tratamento com a cloroquina e seu derivado contra o vírus SARS-CoV-2, não apresentou benefício clínico em pacientes hospitalizados, e ainda aumentou as chances de 1,3 até 1,4 vezes a mais de risco de morte. (MEHRA *et al.*, 2020), (MAISONNASSE *et al.*, 2020).

### 2.1.2 Corticosteroide

Os corticoides são medicamentos sintéticos que tendem a ser a base de homônios produzidos pelas glândulas suprarrenais. também conhecidos como corticosteroides ou cortisona, que possuem uma potente ação anti-inflamatória (COSTA, 2005).

A dexametasona (Figura 8) é um corticoide usado desde a década de 1960, com propriedades imunossupressora e anti-inflamatória. É muito usado para tratar infecção ou doenças respiratórias, como a asma. Mas que durante os testes clínicos foi utilizado em pacientes com o estágio grave da doença. Um estudo recente, publicada no *New England Journal of Medicine*, evidenciou que a administração de corticosteroide (dexametasona) resultou em diminuição da taxa de mortalidade em pacientes que receberam ventilação mecânica. (COLLABORATIVE GROUP, 2021). Há uma observação, quando o medicamento foi utilizado de forma precoce, 17,4% dos que receberam o medicamento morreram, em comparação aos 14% que não o tomaram a droga, fato que sugeriu aos

cientistas que o medicamento aumentou o risco de mortalidade, reforçando a ideia que existe um momento exato para o uso o medicamento. Mais pesquisas são necessárias quanto ao uso de esteroides no tratamento da covid-19.



**Figura 8 Estrutura química da Dexametasona**  
Fonte: Própria

### 2.1.3 Antibiótico

Outro composto que estava sendo utilizado em testes clínicos para amenizar os sintomas da doença foi a Azitromicina (Figura 8), um antibiótico geralmente utilizado para infecções bacterianas leves a moderadas, com registros de quadros raros de lesão hepática aguda. Foi recentemente, junto com outros medicamentos, indicado para formar o “kit covid”, juntamente com a hidroxicloroquina ou cloroquina, e ivermectina; infelizmente foi indicado para o “tratamento precoce” da covid-19, sem comprovação científica, tendo atualmente sua ineficácia comprovada. (ROSENBERG *et al.*, 2020). O estudo do uso da azitromicina foi patrocinado pela *Prevent Senior* juntamente com a Universidade de Oxford e coordenado pelo Departamento de Saúde da População de *Nuffield*. Embora a randomização de pacientes para receber dexametasona, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, azitromicina, plasma convalescente ou tocilizumabe tenha sido interrompida, devido a ocorrência de uma morte no vigésimo oitavo dia, o estudo continuou a randomização para outros tratamentos (COLLABORATIVE GROUP, 2021).

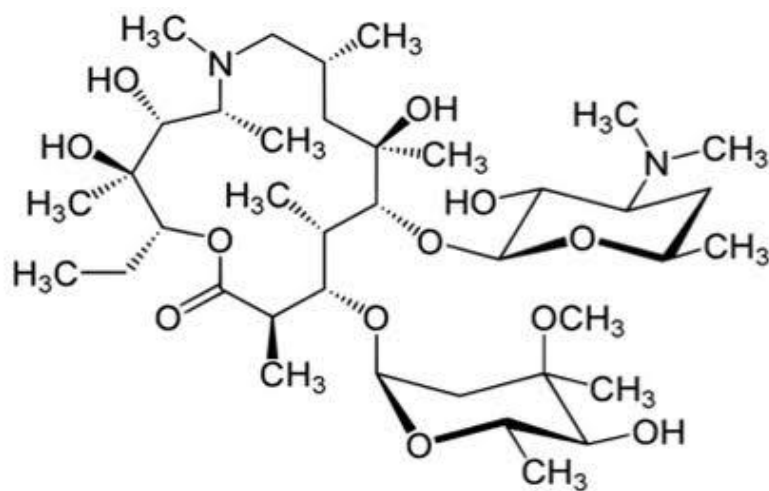


Figura 8 Estrutura química da Azitromicina  
*Fonte: Própria*



#### **2.1.4 Anticorpos Monoclonal Humanizado**

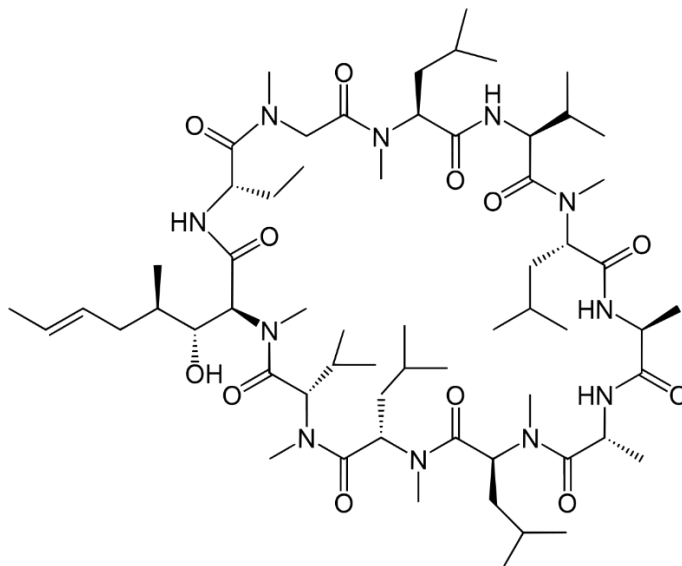
De uma forma geral, os anticorpos monoclonais são proteínas sintetizadas em laboratório que agem no corpo ao se ligar a partes específicas de vírus, bactérias ou de certos tipos de células do câncer, ajudando o sistema imunológico a reconhecer essas células estranhas e a combater mais rapidamente algumas doenças.

Tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal, que são medicamentos biológicos, sendo classificados como anticorpo monoclonal humano recombinante, foi criado para tratar originalmente doenças inflamatórias, especialmente a artrite reumatoide. No tratamento contra a SARS-CoV-2 tem mostrado algum sucesso ao impedir o efeito da cascata de citocinas pró-inflamatória; o TCZ foi combinado com o Sarilumab (outro anticorpo) (SENGER *et al.*, 2020), ambos foram utilizados no quarto estágio da doença, que é o mais crítico. Nesse estágio da doença o corpo tenta se defender fazendo com que haja uma resposta do sistema imunológico, o que se chama de “tempestade de citocina”, ocorre uma produção exacerbada dessa substância, e quando produzida em excesso sobrecarrega o sistema imunológico, tornando-o incapaz de agir para defender o organismo humano. Esse teste foi analisado e comprovou que puderam conter a produção excessiva de citocina *in vitro* (PARKS, SMITH, 2020, FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020). Estudos recentes mostram que apesar de algum benefício, comparado ao grupo controle, o TCZ não mostrou melhora em evitar a morte em pacientes hospitalizados com covid-19 (NIGO, 2021).

#### **2.1.5 Inibidores de Calcineurina (Imunossupressor)**

A ciclosporina (Figura 10) age na imunização do corpo, prevenindo para que não ocorra a rejeição no organismo de pessoas transplantadas; também é utilizada no tratamento de algumas doenças autoimunes, originalmente utilizado para doença de Crohn. No tratamento contra a Covid-19, foi utilizado no terceiro estágio da doença, onde ocorre a replicação viral. Em testes *in vitro* comprovou que ele pode afetar a replicação viral (SAXENA, 2020). Em estudo retrospectivo, liderado pelo Serviço de Medicina Interna (SMI), juntamente com a Universidade Europeia, os pesquisadores analisaram o tratamento

de mais de 600 pacientes infectados com o novo vírus, que deram entrada naquela unidade de saúde entre 10 de março até 15 de abril de 2020. Eles foram tratados com ciclosporina no Hospital Universitario Quirónsalud, em Madrid, Espanha, tiveram uma redução de 81% de chances de morrer em decorrência de complicações pela doença, se comparado com outras pessoas daquela unidade de saúde que receberam outro tipo de tratamento (ALSHAERI E NATTO, 2020).



**Figura 10** Estrutura química da Ciclosporina

*Fonte:* Própria

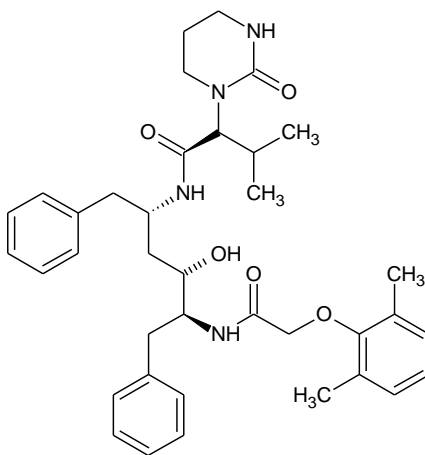
### 2.1.6 Peptídeomiméticos

Essa classe é composta por moléculas que são análogos de enzimas (peptídeos naturais), com estrutura modificada para possuir maior estabilidade e propriedades farmacológicas mais específicas, e maior seletividade do sítio ativo. De acordo com a

literatura ele atua como um antiviral, agindo como inibidores de serina e aspartil proteases (MURI, 2014). Por causa disso, ao ser usado no tratamento do SARS-CoV-2, era esperado que ele inibisse as proteases quimiotripsina-like (MPro) e a papaína-like (PLPro), as principais proteases do vírus. Mas até então não há pesquisas concluídas para o uso de peptídeomiméticos para tratar a covid-19 com resultados seguros em comparação com os surtos que foram causados por outras cepas da família do vírus (MURI, 2014).

#### 2.1.6.1 Lopinavir (LPV)

O lopinavir (LPV), (Figura 11), foi desenvolvido para tratar o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo um antiviral. Sua primeira reposição foi para tratar o MERS-CoV, com a combinação de lopinavir, ritonavir e interferon beta (LPV / RTV-IFN $\beta$ ), foram avaliados em humanos no Reino da Arábia Saudita. Em camundongos o LPV / RTV-IFN $\beta$  profilático reduziu ligeiramente as cargas virais sem impactar outros parâmetros da doença. O LPV / RTV-IFN $\beta$  terapêutico melhorou a função pulmonar, mas não reduziu a replicação do vírus ou patologia pulmonar grave (SHEAHAN *et al.*, 2020).



**Figura 11** Estrutura química da Lopinavir  
*Fonte: Própria*

O LPV também foi utilizado para tratar os sintomas causados no segundo estágio da Covid-19, juntamente com outros medicamentos, que ocorre após a liberação do RNA viral no citoplasma do hospedeiro, o maquinário é utilizado para produzir as proteínas virais essenciais. Dois testes clínicos foram observados (Quadro 1):

<b>Teste 1</b>			
Quantidade de pacientes	Medicação	Tempo de tratamento	Resultados
100	Tratamento padrão (hidroxicloroquina, dexametasona ou azitromicina)	28 dias	
99	Lopinavir/ritonavir	28	Melhora clínica de 1 dia de diferença do tratamento padrão.

Os efeitos colaterais gastrointestinais foram mais comuns no grupo lopinavir-ritonavir, mas os eventos adversos graves foram mais comuns no grupo de tratamento padrão. O tratamento com lopinavir-ritonavir foi interrompido precocemente em 13 pacientes (13,8%) devido a eventos adversos. Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, nenhum benefício foi observado com o tratamento com lopinavir-ritonavir além do tratamento padrão (CAO, *et al.*, 2020).

O segundo foi realizado com 127 pacientes internados em seis hospitais em Hong Kong, (Quadro 2).

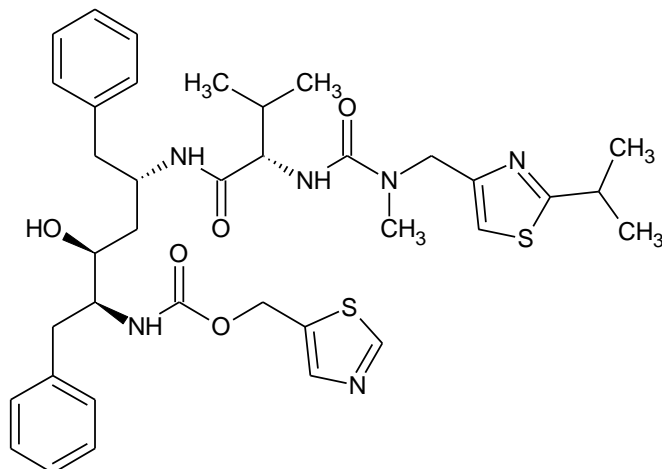
<b>Teste 2</b>			
Quantidade de pacientes	Medicação	Tempo de tratamento	Resultados
41	Grupo controle: Lopinavir/ritonavir	14	
86	Grupo aleatório: Lopinavir/ritonavir/ ribavirina	14	Teve melhor resultado de tratamento após o PT-PCR (esfregaço no nariz)

Os eventos adversos incluíram náusea autolimitada e diarreia sem diferença entre os dois grupos. Um paciente do grupo controle interrompeu o tratamento com lopinavir-ritonavir por causa de hepatite bioquímica. Nenhum paciente morreu durante o estudo (HUNG, *et al.*, 2020).

Conforme o estudo destaca, a terapia antiviral tripla precoce foi segura e superior ao lopinavir-ritonavir sozinho no alívio dos sintomas e na redução da duração da eliminação viral e da permanência hospitalar em pacientes com COVID-19 leve a moderado (HUNG *et al.*, 2020, MALIN *et al.*, 2021, BATALHA *et al.*, 2020).

#### 2.1.6.2 Ritonavir (RTV)

O ritonavir (RTV) (Figura 12), é um antirretroviral, sendo assim, criado para tratar retrovírus, vírus que possuem em sua composição RNA positivo (existem vírus formados de DNA, RNA positivo e RNA negativo. O covid-19 é um vírus de RNA positivo, ou seja, ele não precisa ser transformado em fita de RNA negativo para depois ser mudado para DNA e, conseqüentemente em RNA positivo). É um medicamento usado para tratar o HIV, em adultos e crianças (GIFFORD *et al.*, 2018). Como foi visto nos testes clínicos anteriormente descritos, o uso do RTV foi aplicados em combinação com o lopinavir por exemplo (MALIN *et al.*, 2021).



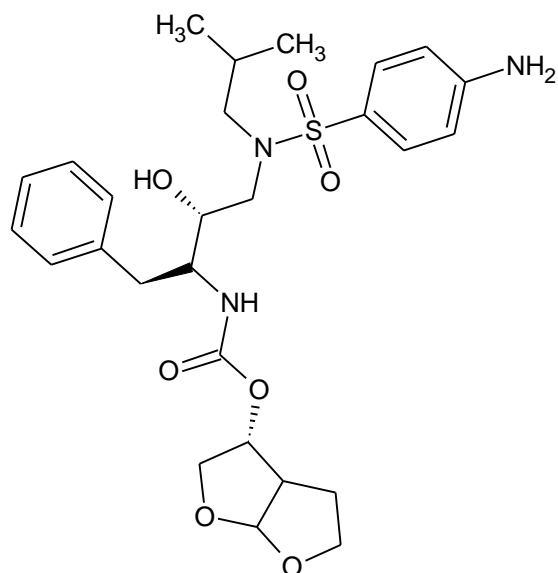
**Figura 12** Estrutura química da Ritonavir

Fonte: Própria

### 2.1.6.3 Atazanavir (ATV)

Outro medicamento que está sendo reposicionado para tratar a Covid-19 é o atazanavir (ATV) (Figura 13). Esse medicamento é um antiviral, usado para tratar o HIV. Em testes *in vitro* realizado pela Fiocruz em março de 2020 (RODRIGUES *et al.*, 2020), constatou que a ação do medicamento em células foi de inibir a protease MPro, que é essencial para a replicação do vírus SARS-CoV-2, preservou as células e reduziu substâncias inflamatórias. (SENGER, *et al.*, 2020) (RODRIGUES, *et al.*, 2020). Em um estudo de docking molecular o ATV também foi capaz de ancorar em local ativo da protease SARS-CoV-2 Mpro, tendo apresentado maior afinidade do que o LPV. Nesse sentido, os ensaios enzimáticos confirmaram que o ATV inativa a Mpro, e os ensaios *in vitro* em células infectadas com SARS-CoV-2 indicou que o ATV foi capaz de inibir a replicação viral sozinho ou em combinação com ritonavir (ATV / RTV EC50 = 0,5 ± 0,08 μM, ATV EC50 = 2,0 ± 0,12 μM). É importante ressaltar que o uso do ATV seria altamente vantajoso devido à sua biodisponibilidade no trato respiratório. Por conta disso, os dados acima mencionados





**Figura 14** Estrutura química da Darunavir  
*Fonte: Própria*

### 2.1.7 Análogos Nucleosídeos/ Nucleotídeos

Os nucleotídeos são formados por moléculas que possuem em sua estrutura carboidrato com cinco átomos de carbono ligados ao grupo fosfato e a uma base nitrogenada; o nucleosídeo, por sua vez, possui estrutura parecida, tendo a ausência do grupo fosfato.

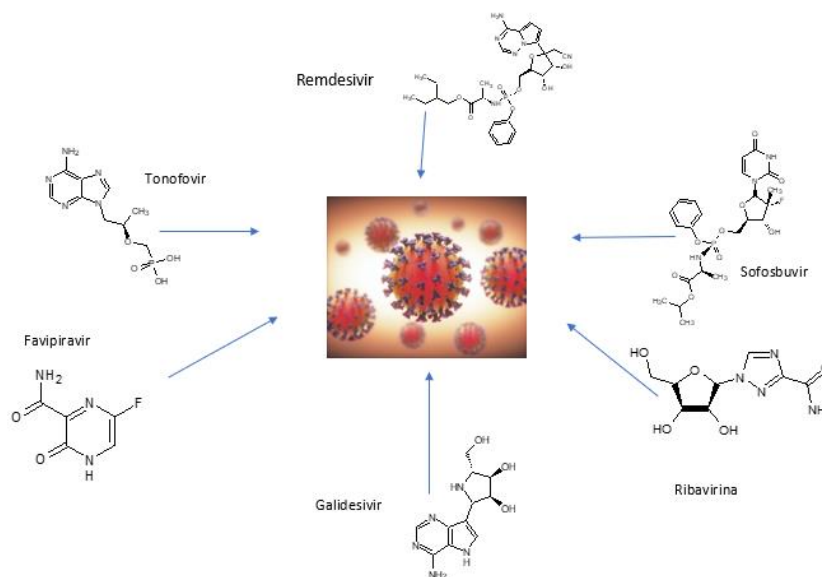


Análogos dessas moléculas possuem grande atenção da indústria farmacêutica devido a sua boa interação com o organismo humano (Figura 15), tendo a semelhança do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e RNA, estrutura que compõe o ser humano. Os análogos possuem estrutura que derivam dessas moléculas de nucleosídeos e nucleotídeos, tendo o papel farmacológico e sendo mais seletivo quanto ao sítio ativo. Há anos estudos são realizados, com a intenção de antivirais, com análogos desses compostos, dando a atenção para as pequenas moléculas dessas classes (MALIN *et al.*, 2021).

### Figura 15 Análogos Nucleosídeo/Nucleotídeo

Fonte: Própria

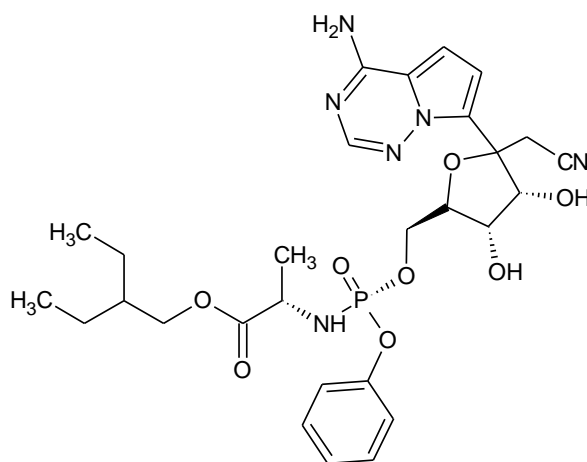
Os fármacos antivirais atuam interrompendo o processo infeccioso. Dependendo do vírus e do medicamento, o processo de bloqueio pode ocorrer em muitos locais diferentes. Um medicamento pode impedir o vírus de se fundir com a célula saudável, bloqueando um receptor que ajuda o vírus a aderir à célula. Dentre os mecanismos para o tratamento de infecções virais temos: o bloqueio da ligação do vírus, inibição da síntese de DNA/RNA, inibição da síntese proteica, inibição de ajuntamento (impede de se juntar a proteína), inibição



da liberação de vírus, inibição de vírus não encapsulado e o estímulo imunológico. Os análogos nucleosídeos/nucleotídeos, de forma geral, tendem a inibir a produção de material genético do vírus na célula do hospedeiro (BATISTA, 2011).

### 2.1.7.1 Remdesivir (RDV)

O remdesivir (RDV) (Figura 16), que é análogo à adenosina, e foi desenvolvido para combater o vírus Ebola, agindo juntamente com a ciclosporina e o favipiravir na inibição da replicação do vírus (SAXENA, 2020). Por ter sido benéfico nos testes *in vitro* em células epiteliais humanas do trato respiratório, resultando na inibição da replicação do vírus. O RDV foi aprovado pela FDA para ser usado em pacientes (JANG *et al.*, 2021).

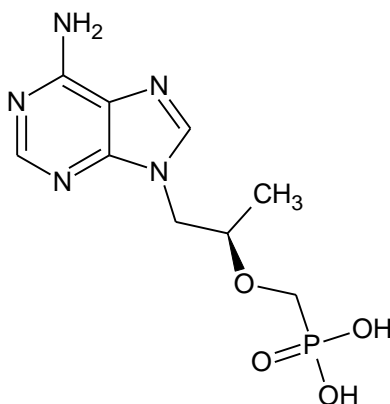


**Figura 16** Estrutura química da Remdesivir

Fonte: Própria

### 2.1.7.2 Tenofovir (TFV)

O tenofovir (TFV) (Figura 17), é uma molécula que inibe a transcriptase reversa de nucleotídeo, aplicado no tratamento do HIV e o HBV (Vírus da Hepatite B) (SIMONIS *et al.*, 2020). No tratamento contra a Covid-19, ele atua “enganando” o vírus para poder entrar na inscrição do vírus e “quebrar” de dentro para fora a estrutura viral. Até o momento não há estudos com resultados publicados.



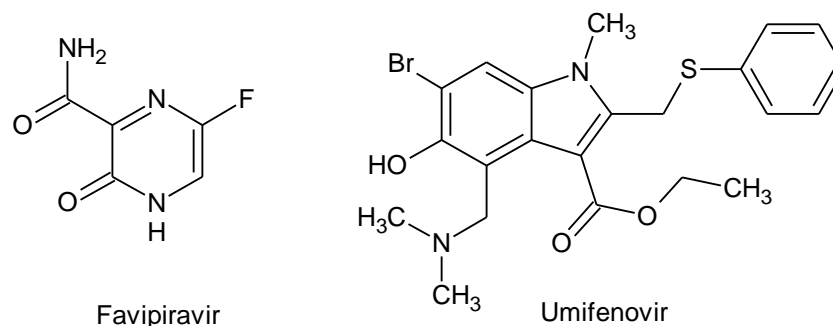
**Figura 17 Estrutura química da Tenofovir**

*Fonte: Própria*

### 2.1.7.3 Favipiravir (FPV)

O favipiravir (FPV) (Figura 18), foi desenvolvido pela Toyama Chemical para inibir a replicação de RNA do vírus da influenza e foi aprovado para uso médico no Japão em 2014 e continua a ser comercializado para influenza no Japão, sob a marca Avigan®. Além disso, o Japão testou o medicamento para o tratamento da COVID-19. O FPV é um análogo da guanina, age inibindo seletivamente as enzimas RNA polimerase dependentes de RNA (RdRp viral), interrompendo o ciclo de replicação viral de RNA, conseqüentemente possui uma vasta atividade antiviral (WANG *et al.*, 2020).

O estudo de controle randomizado realizado com 240 pacientes, durante sete dias, mostrou que os pacientes com COVID-19 tratados com favipiravir tiveram uma taxa de recuperação superior (71,43%) do que os tratados com umifenovir (é um antiviral, aprovado para o tratamento da influenza na China e Rússia, Figura 18) (55,86%), e a duração da febre e tempo de alívio da tosse são significativamente menores no grupo do favipiravir do que o umifenovir. A redução da febre (2,5 dias vs. 4,2 dias), alívio da tosse (4,57 dias vs. 5,98 dias) e a taxa de oxigenoterapia auxiliar ou ventilação mecânica não invasiva (8,16% vs. 17,12%) durante o estudo no grupo experimental foi significativamente melhor que o grupo controle (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, 2020).



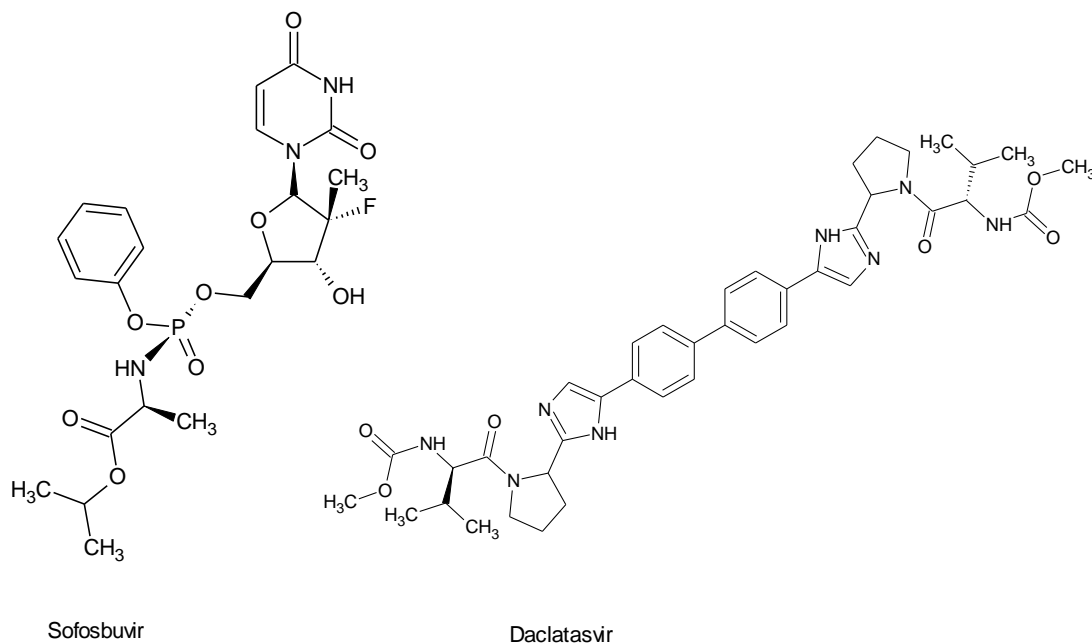
**Figura 18 Estrutura química da Favipiravir e do Umifenovir**

Fonte: Própria

#### 2.1.7.4 Sofosbuvir (SBV)

O sofosbuvir (SBV) (Figura 19), é um inibidor da polimerase NS5B do vírus da hepatite C (HCV) e usado para o tratamento de infecções de hepatite C crônica (HCC). Em 2017, foi estudado contra o vírus Zika. O estudo foi realizado por pesquisadores do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS/Fiocruz), e mostrou inibição viral *in vitro*; as frações contendo a atividade ZIKA vírus foram parcialmente purificadas a partir de células infectadas. O trifosfato de sofosbuvir inibiu a atividade do ZIKA vírus com um valor de IC<sub>50</sub> de  $0,38 \pm 0,03 \mu\text{M}$ . Ribavirina-trifosfato (RTP) e AZT-TP (Zidovudina) foram usados como controles positivo e negativo, respectivamente. (SACRAMENTO *et al.*, 2017). No passado o SBV foi somado a outros medicamentos, como a ribavirina, darunavir por exemplo, para combater surtos virais que foram surgindo (LAWITZ *et al.*, 2013), atualmente está sendo reposicionado para o tratamento contra o SARS-CoV-2. Tem sido associado ao antiviral daclatasvir (usado comumente no tratamento de infecção crônica pelo vírus hepatite C, Figura 19), em ensaio clínico, realizado pela Clinical trial, no Hospital do Coração em Sao Paulo, em estudo randomizado, com 1005 pacientes adultos, com confirmação de estarem com a covid-19 por reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR), ou pacientes hospitalizados com antígeno SARS-CoV2. Esse ensaio começou em 30 de abril de 2021, e ainda não divulgaram resultados até o momento. (ANVISA, 2021, CLINICAL

TRIAL, 2021). O sofosbuvir pode inibir a síntese de RNA viral por agir diretamente na enzima que ajuda no processo de multiplicação do vírus. O daclatasvir não só inibiu a síntese de RNA viral, como pode evitar o processo de replicação, em que o vírus multiplica seu material genético dentro da célula (WANG *et al.*, 2020).



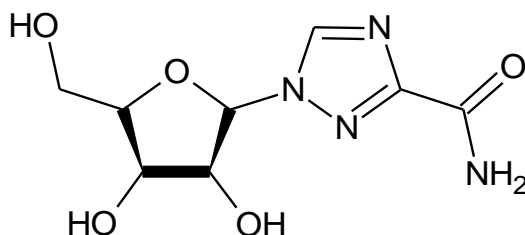
**Figura 19 Estrutura química da Sofosbuvir e do Daclatasvir.**

*Fonte: Própria*

#### 2.1.7.5 Ribavirina (RVN)

Molécula de triazol é caracterizada por um anel de cinco membros, sendo três átomos de nitrogênio e dois de carbono. Há dois isômeros de triazol: 1,2,4 triazol e 1,2,3 triazol, sendo o último não encontrado na natureza. Os compostos triazólicos possuem boa atividade biológica responsável em inibir algumas doenças já descritas na literatura como antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória (ASSIS *et al.*, 2019), anticâncer, antiviral (BOZOROV *et al.*, 2019), antimalárica (CHU *et al.*, 2019), antileishmaniose (KEIGHOBADIA *et al.*, 2019). A Ribavirina (Figura 20) (RVN) (1-β-D- ribofuranosil-1,2,4-

triazol) por exemplo, é um antiviral de amplo espectro. A RVN demonstrou atividade *in vitro* contra o SARS-CoV e SARS- Cov-2 (CAMERON & CASTRO, 2001), mas em estudos clínicos não teve muito êxito para o SARS-CoV, por outro lado com o SARS-CoV-2 conseguiu inibir a proliferação do vírus (AHIDJO *et al.*, 2020).



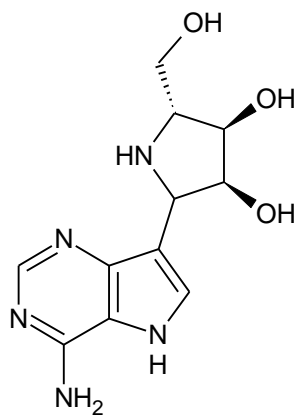
**Figura 20** Estrutura química da Ribavirina

Fonte: Própria

#### 2.1.7.6 Galidesivir (GDV)

O galidesivir (GDV) (Figura 21), análogo da adenosina, desenvolvido originalmente para tratar hepatite C, age ligando-se à proteína RNA polimerase viral onde o nucleotídeo natural se ligaria, levando à mudança estrutural na enzima viral devido às interações eletrostáticas alteradas. A interrupção da atividade da RNA polimerase viral resulta na terminação prematura da fita de RNA em alongamento, evitando a completude da produção do material genético (KIM *et al.*, 2019).

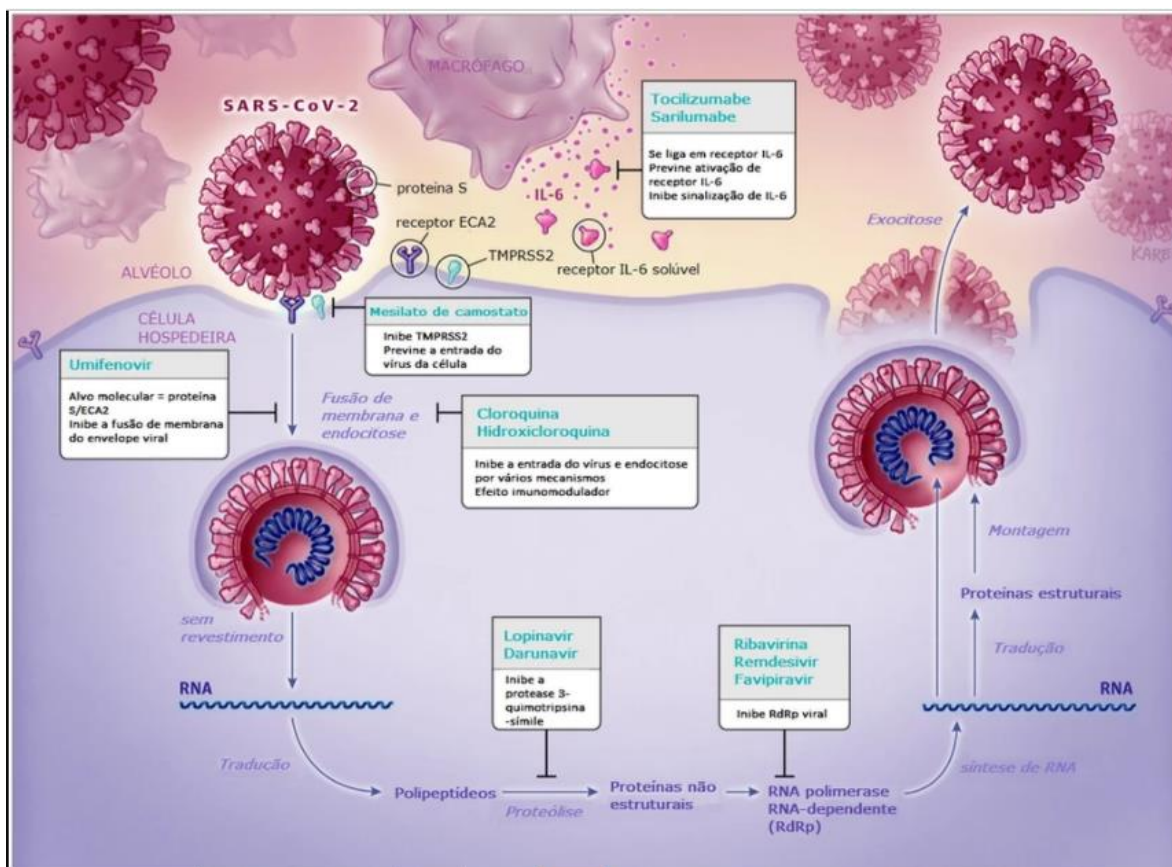
/



**Figura 21 Estrutura química da Galidesivir**  
*Fonte: Própria*

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no que foi visto anteriormente, a maioria dos testes com bons resultados foram com ensaios com mais de um medicamento, ou seja, com dois ou mais fármacos combinados para ter um resultado promissor. A Figura 22, a seguir explica resumidamente a ação dos medicamentos ao longo da contaminação pelo vírus SARS-CoV-2.



**Figura 22** Ação dos medicamentos para conter a contaminação pelo vírus SARS-CoV-2

Fonte: Sanders, J.M., et al, 2020.

Os análogos nucleotídeos/nucleosídeos tiveram os seus dados concentrados no Quadro 3.



<b>FÁRMACOS</b>	<b>MECANISMO</b>	<b>INDICAÇÃO ORIGINAL</b>	<b>PATENTE BR (VIGÊNCIA)</b>  <b>*EM EXAME</b>
<b>Remdesivir</b>	Interferência na ação da RNA polimerase dependente de RNA viral, causando diminuição na produção de RNA viral	Vírus RNA (Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV)	BR0910455* BR0911410*  BR112018005048*  BR112017007636* BR102015027413
<b>Tenofovir</b>	Inibição da transcriptase reversa viral.	AIDS-HIV	Não há patentes vigentes no Brasil
<b>Favirpiravir</b>	Inibição da enzima RNA-polimerase, essencial para a replicação do vírus	Gripe, febre amarela, vírus do Nilo Ocidental e outros flavivírus, arenavírus, bunyavirus e alphavirus	BR9913097 (12.11.2023)  BR1013187 (12.03.2030)  BR0817305*  BR0807597*
<b>Sofosbuvir</b>	Inibição da polimerase NS5B do vírus da Hepatite C.	Hepatite C.	Não há patentes vigentes no Brasil
<b>Ribavirina</b>	Inibição seletiva da síntese de DNA, RNA e proteínas virais em células hospedeiras infectadas e melhora da resposta imune	Hepatite C, vírus sincicial respiratório, herpes, varicela e raiva	Não há patentes vigentes no Brasil
<b>Galidesivir</b>	Inibição do RNA polimerase viral.	Hepatite C, Ebola, ZIKA vírus.	Não há patentes vigentes no Brasil

O remdesivir, de acordo, com os autores analisados, todos são quase unânimes ao afirmar o destaque da ação do Remdesivir, tanto que foi liberado pela FDA para tratar os pacientes hospitalizados, mas que tem melhor resultado quando combinado com outros medicamentos, sendo um ótimo ponto de partida para possíveis síntese de novos candidatos a fármacos para o tratamento da SARS-CoV-2.

Mesmo tendo pesquisas básicas e avançadas direcionadas para produzir um medicamento para o tratamento específico contra o SARS-CoV-2 (Covid-19), alguns ainda em fase de testes, provavelmente irá demorar muito tempo para suprir a necessidade de toda população mundial. Sendo assim, o reposicionamento de fármacos tem sido uma estratégia, ainda que pouco eficaz, para amenizar os danos causados pelo vírus.

Diversos compostos foram analisados e verificados quanto a sua ação contra o vírus. Entre os diversos medicamentos avaliados para combater o vírus SARS-CoV-2, os que já têm alguma aplicação antiviral se destacam por ter uma função específica, e agir para desestabilizar o vírus.

Análogos nucleotídeos/nucleosídeos tais como Remdesivir, Tenofovir, Sofosbuvir, Ribavirina e o Galidesivir, foram analisados e tiveram suas habilidades potencializadas quando combinados entre si, ou com outros medicamentos. Os análogos nucleotídeos/nucleosídeos são fortes candidatos para desenvolvimento de novos antivirais contra o SARS-CoV-2.

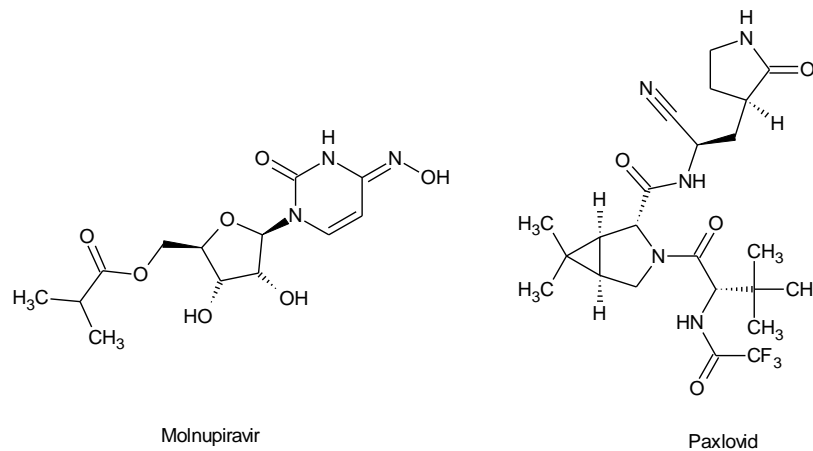
Vale salientar que não existe nenhum medicamento para uso como medida de prevenção contra o novo coronavírus, e que a vacinação é ainda a melhor chance da humanidade combater essa pandemia.

### 3.1 PERSPECTIVA

O Reino Unido se tornou o primeiro país a aprovar o molnupiravir, após pouco mais de um mês que a empresa anunciou a eficácia do medicamento em reduzir, pela metade, o risco de pessoas contaminadas com a forma leve da doença fossem hospitalizadas. Sendo um antiviral que pode ser administrado em domicílio, tem um custo para ser produzido relativamente menor que os que estão sendo utilizados nos hospitais.

Outro antiviral que também foi sintetizado para combater a doença foi anunciado pela Pfizer relatando a eficácia do antiviral Paxlovid que reduziu as hospitalizações em 89%. Contudo, eles ainda estão sendo analisados quanto a eficácia, segurança, e se funcionarão para combater as variantes do vírus, primacialmente a variante Delta (LEDFORD, 2021).

Com essa informação e avanço da pesquisa, moléculas bioativas podem ser sintetizadas com base nos resultados desses estudos e ensaios clínicos. Com intuito de desenvolver novos medicamentos antivirais com custo reduzido e boa eficácia.



**Figura 4** Estrutura química do Molnupiravir e do Paxlovid.  
*Fonte: Própria*

#### 4 REFERÊNCIAS

- AHIDJO, B. A., *et al.* **Current Perspective of Antiviral Strategies against COVID-19.** American Chemical Society.1624-1634, 2020. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00236
- ALSHAERI, H., e NATTO, Z.; **A contemporary look at COVID-19 medications: available and potentially effective drugs.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, Vol. 24 - N. 17, 9188-9195, 2020. DOI: 10.26355/eurrev\_202009\_22870
- ANDRADE, K. L. C., *et al.*; **Pharmacological therapies for patients with human coronavirus infections: a rapid systematic review;** Ciência & Saúde Coletiva, 25(9):3517-3554, 2020. DOI: 10.1590/1413-81232020259.14242020
- ANVISA: **Ensaio clínico Covid19.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/ensaios-clinicos-covid.pdf>> Acessado em 06 de dezembro de 2021.
- ASHBURN, T.T., e THOR K. B.; **Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs.** Nat. Rev. Drug Discov. 3:673-683, 2004. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>
- ASSIS, S. P.; *et al.*; **Design and Synthesis of Triazole-Phthalimide Hybrids with Anti-inflammatory Activity.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 67(2), 96–105, 2019. Doi:10.1248/cpb.c18-00607
- BATALHA, P. N., *et al.*; **Drug repurposing for the treatment of COVID-19: Pharmacological aspects and synthetic approaches-Bioorganic Chemistry.** 1-45, 2020. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104488.
- BATISTA, J. C. R.; **Mecanismos de Ação de Substâncias Antivirais. Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa,** 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10284/2240>> Acessado em 25 de novembro de 2021.
- BENITO, L. A. O., *et al.*; **Variantes do vírus sars-cov-2 causadoras da covid-19 no brasil.** **Revisa-** Revista de Divulgação Científica Sena Aires. V. 10, n. 1, 2021.
- BERTOLINI F, SUKHATME BOUCHE VP, G. **Drug repurposing in oncology —patient and health systems opportunities.** Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(12):732–742. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.169
- BORCHERDING, N., JETHAVA, Y., VIKAS, P.; **Repurposing Anti-Cancer Drugs for COVID-19.** Drug Design, Development and Therapy Treatment, vol.14, 5045–5058, 2020. Doi: 10.2147/DDDT.S282252

BOZOROV, K. *et al.* **1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 3511-3531, 2019. Doi:10.1016/j.bmc.2019.07.005

BUCKLE D.R., *et al.*; **Glossary of terms used in medicinal chemistry.** Part II (IUPAC Recommendations 2013). 23 *Pure Appl. Chem.* 85(8):1725–1758, 2013. <http://dx.doi.org/10.1351/PAC-REC-12-11->

CALLAWAY, E. **The race for coronavirus vaccines.** *Rev, Nature*. Vol. 580. Desing NiK Spencer. April 2020. Disponível em: <https://bityli.com/XakJg> . Acessado em: 07 de julho de 2020.

CÂMARA, M. S., *et al.*; **A química do Covid-19.** Goiânia, GO: Editora Phillos, 1-100, 2020. Disponível em [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fwww.ufrpe.br%2Fsites%2Fwww.ufrpe.br%2Ffiles%2FEBOOK%2520-%2520A%2520QU%25C3%258DMICA%2520DA%2520COVI-19%2520-%2520MARIA%2520SUELY%2520%25281%2529.pdf&clem=4633494&chunk=true](http://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fwww.ufrpe.br%2Fsites%2Fwww.ufrpe.br%2Ffiles%2FEBOOK%2520-%2520A%2520QU%25C3%258DMICA%2520DA%2520COVI-19%2520-%2520MARIA%2520SUELY%2520%25281%2529.pdf&clem=4633494&chunk=true) Acessado em: 10 de agosto de 2021.

CAMERON, C; CASTRO, C. **The mechanism of action of ribavirin: lethal mutagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA-dependent RNA polymerase.** *Current Opinion in Infectious Diseases*, 14(6), 757–764, 2021. Doi:10.1097/00001432-200112000-00015

CAO, B., *et al.*; **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 382(19):1787-1799, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

CHA, Y, *et al.*; **Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies.** *Br. J. Pharmacol.* 175:168–180, 2018. <https://doi.org/10.1111/bph.13798>

CHENG, V. C. C., *et al.*; **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection.** *Clinical Microbiology Reviews*, vol.20. 2660–694, 2007. Doi:10.1128/CMR.00023-07

CHU, X. M., *et al.*; **Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 206–223, 2019. Doi:10.1016/j.ejmech.2019.01.047

CLINICAL TRIAL, **Antiviral Agents Against COVID-19.** Disponível em: [Infectionhttps://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468087?term=NCT04468087&draw=2&rank=1](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468087?term=NCT04468087&draw=2&rank=1) Acessado em 06 de dezembro de 2021.

COLLABORATIVE GROUP; **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.** N Engl J Med 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

COLEMAN *et al.*; **Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion.** Journal of Virology, 90(19), 8924–8933, 2016. Doi:10.1128/jvi.01429-16

CONG, Y.; VERLHAC, P.; REGGIORI, F.; The Interaction between Nidovirales and Autophagy Components. Viruses 2017, 9, 182. <https://doi.org/10.3390/v9070182>

COSTA, A. D.; MACHADO, S.; SELORES, M. **Corticóides tópicos - Considerações sobre a sua aplicação.** Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 367–73, 2005.

CUI, J., LI, F. & SHI, Z. L.; **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol 17, 181–192, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Favipiravir para tratamento de pacientes com Covid-19.** Ministério Da Saúde, 2020. Disponível em: <  
chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgglefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fantigo.o.saude.gov.br%2Fimages%2Fpdf%2F2020%2FAugust%2F19%2FNota-favipiravir-Covid.pdf&clen=476527&chunk=true > Acessado em 21 de novembro de 2021.

DiMASI, J. A. **Research and development costs of new drugs.** JAMA, v.324, n.5, 517,2020. Doi: 10.1001/jama.2020.8648

FARIAS, F. *et al.*; **Os Resultados Iniciais da Imunização em Idosos no RN: Cobertura Vacinal e Internações.** LAIS/UFRN, 1-25, 2021. Disponível em:<  
<https://lais.huol.ufrn.br/wp-content/uploads/2021/05/Relato%CC%81rio-Imunizac%CC%A7a%CC%83o-Versa%CC%83o-Revisada.pdf>> Acessado em 06 de dezembro de 2021.

FERREIRA, L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective.** Drug Discov. Today, v.21, n.10, p.1699-1710, 2016. DOI: 10.1590/s0103-4014.2020.34100.002

FERREIRA, L. L. G., e ANDRICOPULO, A. D.; **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19;** Estudos Avançados. 7-27, 2020. <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>

GIFFORD, R. J., *et al.*; **Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci.** Retrovirology 15, 59 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0442-1>

GHOFRANI, H. A.; OSTERLOH, I. H.; GRIMMINGER F. **Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond.** Nat. Rev. Drug Discov., v.5, n.8, 689-702, 2006. Doi: 10.1038/nrd2030

GRANDO, L. A.; Oliveira, A.C.D.; e Fierro, L. M.-**O reposicionamento de fármacos como um potencial estratégia para o tratamento da COVID-19.** Observatório da Fiocruz, 9 p., 2020. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42246>>. Acessado em: 14 jul. 2020.

GUREVICH, E.V e GUREVICH, V. V.; **Therapeutic potential of small molecules and engineered proteins.** Handb Exp Pharmacol. 2014; 219:1-12. Doi: 10.1007/978-3-642-41199-1\_1.

GUO, Y. R., CAO, Q. D., HONG, Z. S., *et al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status.** Mil Med Res. 7:11-20, 2020. Doi: 10.1186/s40779-020-00240-0

HALFORD, B.; **A Pfizer apresenta seu inibidor oral da SARS-CoV-2.** Chemical & Engineering News. Vol. 99, 2021. Disponível em:< <https://cen.acs.org/acs-news/acs-meeting-news/pt-Pfizer-apresenta-seu-inibidor-oral-da-SARS-CoV-2/99/i13>> Acessado em: 21 de novembro de 2021.

HOLMES KV, ENJUANES L. **The SARS coronavirus: a postgenomic era.** Science 300, 1377-78 (2003); DOI: 10.1126/science.1086418

HUANG, Y. *et al.*; **Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase.** Respiratory Research, 21:163, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>

HUNG, I. F. N., *et al.*; **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.** 30;395(10238):1695-1704, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.

HWANG, W. C. *et al.*; **Structural Basis of Neutralization by a Human Anti-severe Acute Respiratory Syndrome Spike Protein Antibody, 80R.** The Journal Of Biological Chemistry, 34610–34616, 2006. Doi: 10.1074/jbc.M603275200

JANG, W. D.; *et al.* **Drugs repurposed for COVID-19 by virtual screening of 6,218 drugs and cell-based.** PNAS, vol. 118, 1-9, 2021. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024302118>

JORGENSEN SC, KEBRIAIEI R, DRESSER LD. **Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19.** Pharmacotherapy, volume 40, Issue7, 659-671, 2020. Doi : 10. 1002/PHAR. 2429

KEIGHOBADI, M., *et al.* **Repurposing azole antifungals into antileishmanials: Novel 3-triazolylflavanones with promising *in vitro* antileishmanial activity against *Leishmania major*.** Parasitology International, 69, 103–109, 2019. doi:10.1016/j.parint.2018.12.006

KIM, S., *et al.* **Acesso aprimorado a dados químicos.** Nucleic Acids Res. PubChem, 47, 2019. DOI: 10.1093/nar/gky1033

LABTEST, **Labtest lança teste de biologia molecular para covid-19.** Disponível em: < <https://labtest.com.br/labtest-lanca-teste-de-biologia-molecular-para-covid-19/> > visto em 15 de dezembro de 2021.

LAWITZ, E.M.D.; *et al.*; **Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection.** N Engl J Med 2013; 368:1878-1887, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214853

LE, R.Q., *et al.*; **FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome.** Oncologist. 23(8):943-947, 2018. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0028

LEDFORD, H.; **COVID antiviral pills: what scientists still want to know.** Natureza. Vol 599, 2021. Disponível em: < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fmedia.nature.com%2Foriginal%2Fmagazine-assets%2Fd41586-021-03074-5%2Fd41586-021-03074-5.pdf&clen=159460&chunk=true](https://www.nature.com/efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fmedia.nature.com%2Foriginal%2Fmagazine-assets%2Fd41586-021-03074-5%2Fd41586-021-03074-5.pdf&clen=159460&chunk=true) > Acessado em: 21 de novembro de 2021.

LI, L., *et al.*; **Antiviral Agent Therapy Optimization in Special. Drug Design, Development and Therapy, Vol. 14:3001-3013, 2021.** DOI:10.2147/DDDT.S259058

LIU, C., *et al.*; **Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases.** ACS Cent. Sci., 6, 315–331, 2020. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>

MAHTARIN, R., *et al.*; **Structure and dynamics of membrane protein in SARS-CoV-2-** JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE AND DYNAMICS, 2-15, 2020. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1861983>

MAISONNASSE, P., *et al.*; **Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates.** Nature. 2020. Doi:10.1038/s41586-020-2558-4

MALIN, J. J., *et al.*; **Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases.** Clin Microbiol Rev 34:e00162-20, 2021. <https://doi.org/10.1128/CMR.00162-20>.

MEHRA, M. R., *et al.*; **Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.** The lancet, 1-10, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)



MICHEL, M.C.; KORSTANJE, C.;  **$\beta$ 3-Adrenoceptor agonists for overactive bladder syndrome: Role of translational pharmacology in a repositioning clinical drug development project.** *Pharmacology & Therapeutics* 159, 66–82, 2016. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.007

MIRTALEB, M. S. *et al.*; **Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol.138, 111518, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111518>

MURI, E. M. F.; **Proteases virais: importantes alvos terapêuticos de compostos peptideomiméticos** *Quim. Nova*, Vol. 37, No. 2, 308-316, 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140052>

NIGO, M. *et al.*; **Real World Long-term Assessment of The Efficacy of Tocilizumab in Patients with COVID-19: Results From A Large De-identified Multicenter Electronic Health Record Dataset in the United States.** *International Journal of Infectious Diseases*, 113, 148-154, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.067>

NOSENGO N.; **Can you teach old drugs new tricks?** *Nature* 534:314–316, 2016. <https://doi.org/10.1038/534314a>

NUNES, V. M. A., *et al.*; **COVID-19 e o cuidado de idosos : recomendações para instituições de longa permanência.** Natal, RN :EDUFRN, 2020. 66 p. : il., PDF; Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/28754>

OMS. **Global research on coronavirus disease (COVID-19).** Disponível em :< <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>> Acessado em 06 de dezembro de 2021.

OPAS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **COVID-19 Manejo Clínico: Orientação Dinâmica, 31 de março de 2021.** 50p. Disponível em :< [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Firis.paho.org%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665.2%2F53296%2FOPASWBRAPHECOVID-19210008\\_por.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&clen=1631254](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Firis.paho.org%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665.2%2F53296%2FOPASWBRAPHECOVID-19210008_por.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&clen=1631254)> Acessado em 24 de novembro de 2021.

*OUR WORLD IN DATA.* **Coronavírus (COVID-19).** Disponível em: <<https://news.google.com/covid19/map?hl=pt-BR&mid=%2Fm%2F02j71&gl=BR&ceid=BR%3Apt-419>> Acessado em 06 de dezembro de 2021

PARKS, J.; SMITH J. **How to Discover Antiviral Drugs Quickly.** *The New England Journal of Medicine*, 382:2261-2264, 2020. DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042

RODRIGUES, F. M., *et al.*; **Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1-28, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.020925>

ROSENBERG, E. S., *et al.*; **COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State—March 2020.** *Clinical Infectious Diseases*, 71, 1953-959, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa549>

SACRAMENTO, C., *et al.*; **The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication.** *Sci Rep* 7, 40920, 2017. <https://doi.org/10.1038/srep40920>

SANDERS J. M., *et al.*; **Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.** *JAMA*. 323(18):1824–1836, 2020. Doi:10.1001/jama.2020.6019

SANTOS, C. G., *et al.*, **Heterocyclic compounds as antiviral drugs: Synthesis, structure–activity relationship and traditional applications,** *J Heterocyclic Chem.* 2021;1–35. DOI: 10.1002/jhet.4349

SENGER, M. R., *et al.*; **COVID-19: molecular targets, drug repurposing and new avenues for drug discovery-** *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 115: e200254, 2020. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200254>

SHAGUFTA, I. A.; **The race to treat COVID-19: Potential therapeutic agents for the prevention and treatment of SARS-CoV-2.** *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2021. pag1-27 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113157>

SHEAHAN, T. P., *et al.*; **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nat Commun.* 11(1):222, 2020. Doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.

SHIGEMIZU, D., *et al.*; **Using Functional Signatures to Identify Repositioned Drugs for Breast, Myelogenous Leukemia and Prostate Cancer.** *PLoS Computational Biology*. 1-10, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002347>

SILVA, C.E.; **Visão clínica sobre SST/Pandemia.** Disponível em: < [hospedagemphp.ufrgs.br](http://hospedagemphp.ufrgs.br) > Visto em 14 de dezembro de 2021.

SIMONIS, A., *et al.*; **A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2-** *EMBO Molecular Medicine* e13105. 2020. DOI 10.15252/emmm.202013105

STEVANIM, L. F. **Uma vacina para a humanidade: da expectativa à realidade, os esforços para se chegar a uma vacina contra Covid-19 acessível à população.** *Fundação Oswaldo*

Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Programa RADIS de Comunicação e Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100002>

TIAN, L., *et al.*; **RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors: The current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic-** European Journal of Medicinal Chemistry. Vol 213, 1-19, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113201>

TU, X., *et al.*; **Structural basis of HIV-1 resistance to AZT by excision.** Nat Struct Mol Biol. 17(10):1202-9, 2010. doi: 10.1038/nsmb.1908.

UZUNIAN, A.; **Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19.** J. Bras Patol Med Lab.56: 1-4, 2020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>

VINCENT, M. J., *et al.*; **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** Virology Journal, 2(1), 69, 2005. Doi: 10.1186/1743-422X-2-69

WALLS, A. C., *et al.*; **Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion.** Cell. Elsevier Inc.1026–1039, 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.028

WANG, Y., *et al.*; **RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 as a therapeutic target.** J. Med Virol. 1-11, 2020. Doi: 10.1002/jmv.26264

WANG, Z. YANG, A.; **GS-5734: a potentially approved drug by FDA against SARS-Cov-2-**New J. Chem., 44, 12417-12429, 2020. DOI: 10.1039/d0nj02656e

WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, *et al.* **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results.** Pubmed Journal. 384 497-511, NEJM 2020. Doi: 10.1056/NEJMoA2023184.

WONG, S. K., *et al.*; **A 193-Amino Acid Fragment of the SARS Coronavirus S Protein Efficiently Binds Angiotensin-converting Enzyme 2.** The Journal Of Biological Chemistry. 3197-3201, 2004. DOI: 10.1074/jbc.C300520200

WU, C., *et al.*; **Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods-** Acta Pharmaceutica Sinica B. 766-788, 2020. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008

ZAKI, A. M., *et al.*; **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia,** N. Eng. J. Med. Vol.367,1814–1820. 2012. DOI: 10.1056/NEJMoA1211721