

Editorial

TÍTULO: Planejamento de Fármacos para a COVID-19 e a Inovação Farmacêutica a partir de Produtos Naturais

A pandemia causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) é um dos maiores desafios das ciências da saúde do século XXI. A urgência por métodos de diagnóstico, leitos hospitalares, equipamentos de ventilação mecânica, medicamentos, vacinas e profissionais capacitados, se alastrou por todo planeta. As repostas imediatas e as soluções conquistadas levaram a ciência brasileira e mundial a um novo patamar de reconhecimento. No universo de novidades médicas e farmacêuticas, as vacinas se destacam na linha de frente para proteger as pessoas e conter a pandemia de Covid-19. Por outro lado, a emergência por novos tratamentos enfatiza a importância do desenvolvimento de medicamentos para combater as infecções causadas pelo vírus.

O processo de desenvolvimento de novos fármacos é longo e envolve várias etapas complexas, desde a fase pré-clínica de identificação, planejamento e otimização de moléculas pequenas (ou medicamentos biológicos), até a fase clínica de desenvolvimento (fases 1, 2, e 3) para a ratificação da eficácia e segurança do novo medicamento.¹ O reposicionamento de fármacos se apresentou como uma alternativa rápida e adequada na busca de soluções imediatas. Diversos fármacos aprovados foram investigados em triagens fenotípicas (in vitro, com células humanas infectadas com o Sars-CoV-2), e alguns avançaram para ensaios clínicos em humanos. Entre eles: remdesivir, favipiravir, molnupiravir, ivermectina, lopinavir/ritonavir, cloroquina, hidroxicloroquina, dexametasona e colchicina. O remdesivir (Veklury, Gilead) foi o único medicamento com propriedades antivirais que recebeu aprovação pela agência reguladora dos Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) para o tratamento da Covid-19, em outubro de 2020.¹ No entanto, os resultados clínicos são modestos em relação à diminuição da taxa de mortalidade e tempo de recuperação dos pacientes,² caracterizando uma ação terapêutica coadjuvante e secundária.

No panorama atual são necessários novos antivirais específicos para o combate da Covid-19. A inovação farmacêutica aponta para os alvos moleculares do Sars-CoV-2, ou seja, para a modulação de proteínas essenciais para a entrada do vírus na célula, e para a sua replicação e sobrevivência. Neste contexto, o planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, Structure-Based Drug Design) é uma das principais estratégias da indústria farmacêutica. Alvos importantes são, por exemplo, as proteínas estruturais, como a Spike (S), de membrana (M), do envelope (E) e do nucleocapsídeo (N), as proteínas não estruturais (NSPs) e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp).³

A partir da caracterização e melhor entendimento molecular desses alvos biológicos, triagens com centenas e até milhares de moléculas pequenas têm sido realizadas para a identificação de novos candidatos para estudos em química medicinal. O objetivo é o desenvolvimento de novos antivirais com mecanismo de ação definido. Até o momento, alguns bons compostos foram selecionados, mas é preciso ampliar o espaço químico considerado. Uma alternativa inteligente para investigar uma diversidade química maior e inovadora está no uso dos produtos naturais da biodiversidade brasileira. O potencial dos compostos de origem natural para o desenvolvimento de fármacos que modulam alvos novos e complexos continua sendo muito atrativo. Apesar disso, este grande potencial, especialmente em um país como o Brasil, tem sido pouco explorado. Exemplos como a antraquinona emodina, que inibe a interação entre a proteína S e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), impedido o reconhecimento e a entrada celular do vírus, e de alguns flavonoides, que mostraram promissora inibição de proteases essenciais para a replicação do vírus,⁴ confirmam o papel da biodiversidade como fonte inspiradora de novos ligantes com elevado potencial de desenvolvimento clínico para o tratamento da Covid-19.

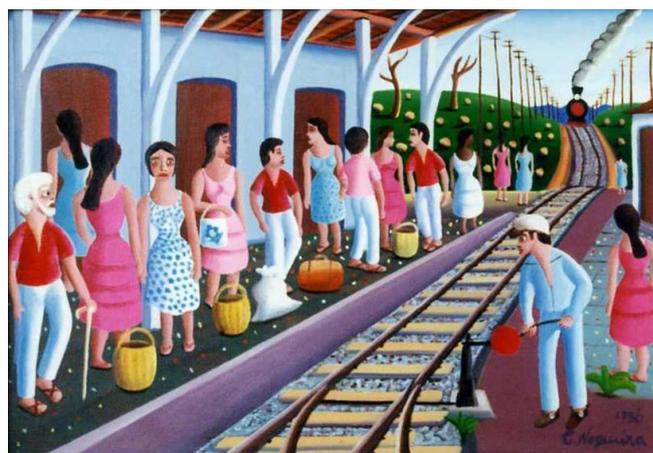
Marília Valli *

¹ Mullard, A. \$1.3 billion per drug? *Nature Reviews Drug Discovery* **2020**, *19*, 226. [CrossRef]

² Sultana, J.; Crisafulli, S.; Gabbay, F.; Lynn, E.; Shakir, S.; Trifirò, G. Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Frontiers in Pharmacology* **2020**, *11*, 588654. [CrossRef]

³ Ferreira, L. L. G.; Andricopulo, A. D. Medicamentos e Tratamentos para a COVID-19. *Estudos avançados* **2020**, *34*, 7. [Link]

⁴ Christy, M. P.; Uekusa, Y.; Gerwick, L.; Gerwick, W. H. Natural Products with Potential to Treat RNA Virus Pathogens Including SARS-CoV-2. *Journal of Natural Products* **2021**, *84*, 161. [CrossRef]



Capa: Esta obra é de autoria de Claudionor Nogueira (BA, SP) intitulada “Estação de Trem” (1986), óleo s/ tela. 56 cm x 38 cm. Coleção particular de Etelvino Bechara.

DOI: [10.21577/1984-6835.20210001](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210001)

* Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC), Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), CEP 13563-120, São Carlos-SP, Brasil.
E-mail: marilia.valli@ifsc.usp.br