

Prospecção Científica e Tecnológica acerca da Covid-19: análise das abordagens terapêuticas farmacológicas inseridas no contexto pandêmico

Scientific and Technological Forecasting about Covid-19: analysis of pharmacological therapeutic approaches in the pandemic context

Antonio Carlos Pereira de Oliveira¹

Darllan Damasceno Fontenele¹

Gabrielle Costa Sousa¹

Samara Sousa de Pinho¹

Katriane Carvalho da Silva¹

Ana Patrícia de Oliveira²

Lucas Antonio Duarte Nicolau¹

Jand Venes Rolim Medeiros^{1,2}

¹Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil

²Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

Resumo

O SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) é um vírus com alta capacidade de disseminação que pode causar uma forte pneumonia. Como ainda não há um tratamento efetivo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o presente estudo realizou uma prospecção científica e tecnológica, destacando possíveis tratamentos que possam ser eficazes no combate à Covid-19. A coleta de artigos e de patentes sobre o SARS-CoV-2 foi realizada por meio de palavras-chave nos bancos Web of Science, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (Public MEDLINE) e Scopus e nas bases de patentes World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e European Patent Office (EPO). Na prospecção, foram contabilizados 81 artigos acerca do tratamento e nenhuma patente depositada nos bancos supracitados, evidenciando forte procura para o tratamento, apesar de não apresentar registro de patentes para o produto ou para o processo.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina. Coronavírus. Tratamento.

Abstract

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) is a virus with a high spreading capacity that can cause severe pneumonia. As there is still no effective treatment recommended by the World Health Organization (WHO), the present study aimed to conduct a scientific and technological forecasting, highlighting possible treatments that may be effective in combating Covid-19. The collection of articles and patents about SARS-CoV-2 was carried out using keywords in the Web of Science, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (Public MEDLINE) and Scopus databases and in the World Intellectual patent databases. Property Organization (WIPO), the United States Patent and Trademark Office (USPTO), the National Institute of Industrial Property (INPI) and the European Patent Office (EPO). In prospecting, 81 articles were recorded about the treatment and no patents were deposited in the aforementioned banks, showing strong demand for treatment, despite not having registered patents, either for product or process.

Keywords: Hydroxychloroquine. Coronavirus. Treatment

Área Tecnológica: Biotecnologia. Farmacologia. Virologia.



1 Introdução

Na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, foram notificados 27 casos associados à pneumonia de origem desconhecida. Ao avaliarem casos reincidentes, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e as autoridades de saúde chinesas identificaram tratar-se de um novo Coronavírus, designado posteriormente pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2), e tal condição foi denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença causada pelo Coronavírus (Covid-19) (SHANMUGARAJ *et al.*, 2020; DENG; PENG, 2020; WHO, 2020).

A origem desse novo vírus ainda é desconhecida, e a entrada e replicação do SARS-CoV-2 nos seres humanos ocorre pelas suas proteínas estruturais presentes na membrana, no envelope, no nucleocapsídeo e na proteína da espícula (SHANMUGARAJ *et al.*, 2020). A Covid-19 possui similaridade com as infecções causadas por dois vírus de origem zoonótica pertencentes à família *Coronaviridae*, a síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), notificados por causar epidemias com altas taxas de fatalidades em muitos países. O CDC, de acordo com o período de incubação, estima que as manifestações clínicas da Covid-19 ocorrem dentro de 2-14 dias após a exposição ao vírus. A Covid-19 apresenta sintomas variáveis desde leves a graves, podendo levar à morte associada ao estado imune do hospedeiro, são estes os sintomas: tosse, febre, falta de ar, pneumonia, problemas gastrointestinais e hepáticos. A relação entre o número de casos e óbitos sugere que adultos acima de 60 anos e pessoas com sistema imunológico comprometido podem estar em um grupo de maior risco de sintomas graves por esse vírus (SHANMUGARAJ *et al.*, 2020; GRALINSKI; MENACHERY, 2020).

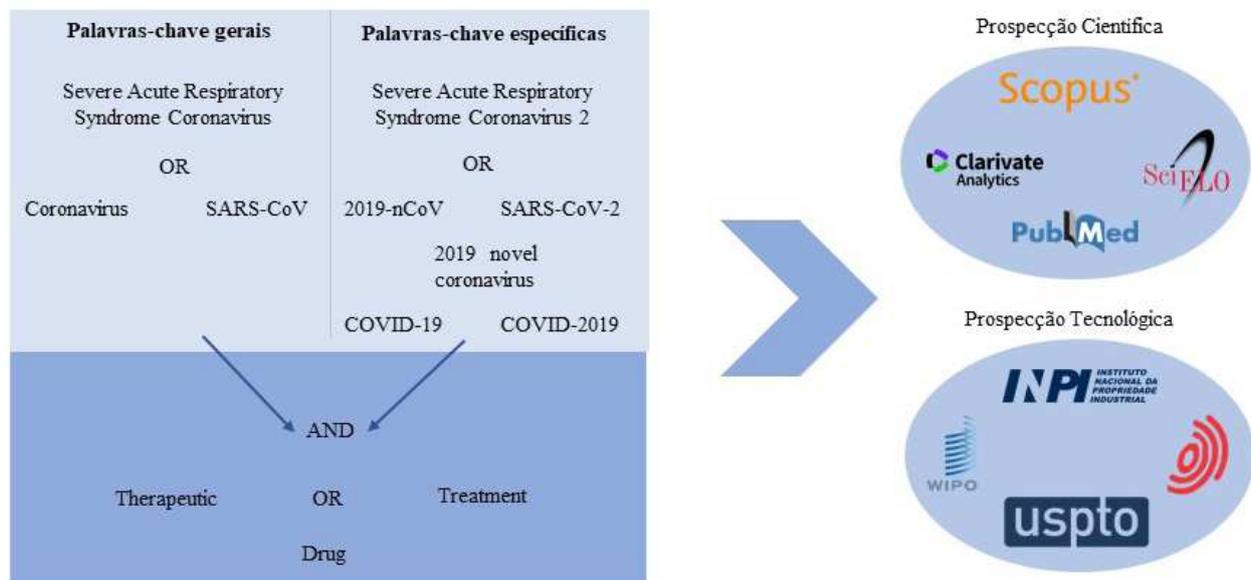
A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio do contato via gotículas respiratórias geradas pela tosse e por espirros ou superfícies contaminadas (LAI *et al.*, 2020). Devido à facilidade do contágio desse vírus, os números de casos se elevam rapidamente, e, segundo a OMS, até primeiro de abril de 2020, foram confirmados no mundo 827.419 casos de Covid-19 e 40.777 mortes pela doença (WHO, 2020). Em decorrência do crescimento exponencial dessa infecção, essa doença se tornou um dos maiores problemas de saúde global. Atualmente, não há um tratamento específico ou uma vacina eficaz contra a Covid-19, diante disso, é necessária a busca por soluções alternativas para prevenir e controlar sua propagação. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica no intuito de verificar artigos publicados até esse momento, bem como patentes relacionadas às possíveis opções terapêuticas que possam ser aplicadas contra o SARS-CoV-2.

2 Metodologia

O presente estudo de prospecção científica foi desenvolvido a partir do levantamento de artigos e patentes sobre o SARS-CoV-2, especificamente acerca de estudos que abordem tratamentos direcionados para a doença. Para realização da pesquisa foram utilizados quatro bancos de dados: PubMed (Public MEDLINE), Scopus, Web of Science e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Além disso, foi realizada uma prospecção tecnológica por meio do levantamento de patentes depositadas nos principais bancos de dados: World Intellectual Property Organization

(WIPO), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. As pesquisas foram realizadas de uma forma abrangente por busca das palavras-chave “SARS-CoV,” “Coronavirus” ou “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus” AND “treatment”, “therapeutic” ou “drug”, e de uma forma mais específica utilizando-se os descritores “SARS-CoV-2”, “2019-nCoV”, “2019 novel coronavirus”, “COVID-19”, “Sevrere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” ou “COVID-2019” AND “treatment”, “therapeutic” ou “drug”. Durante a busca de patentes, foi necessário alterar o início, sendo “ABST” para a base USPTO, “FP” para base WIPO e, nas outras duas bases, a pesquisa foi feita apenas com os descritores. Foram investigados os documentos de artigos científicos e patentes disponíveis para consulta até a data de realização da pesquisa (07/04/2020). Para contagem dos documentos foram considerados válidos aqueles que apresentavam os descritores no título, no resumo ou nas palavras-chave. Durante o levantamento, o uso das palavras-chave seguiu o padrão da linguagem do banco de dados, sendo inglês para as bases internacionais e português para as bases nacionais. Estudos de revisão e que não possuíam como objetivo o tratamento da COVID-19 foram excluídos. Dessa forma, analisou-se os artigos experimentais, dando-se preferência aos ensaios em humanos. Os dados encontrados foram organizados e tabulados em planilhas do Excel. A figura a seguir representa o fluxograma metodológico contendo as palavras-chave utilizadas para pesquisa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma evidenciando as palavras-chave e operadores booleanos utilizados para busca de artigos e patentes relacionados ao tratamento da Covid-19



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

3 Resultados e Discussão

No presente estudo foi realizada uma prospecção literária acerca de abordagens farmacológicas que estão sendo estudadas e testadas no tratamento da Covid-19. Realizou-se a análise e a discussão dos artigos sobre as drogas mais estudadas e sobre os estudos biotecnológicos

que mostram os potenciais alvos terapêuticos que estão sendo melhor elucidados. Ainda foi realizada uma prospecção tecnológica com os descritores utilizados como forma de avaliar a existência de propriedades protegidas para a terapêutica da Covid-19 ou outras coronavírus.

3.1 Prospecção Científica

A partir do levantamento, pode-se notar um grande número de artigos publicados nos bancos de dados utilizando-se as palavras-chave gerais (“*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*” OR “*SARS-CoV*” OR “*coronavirus*”) AND (“*Treatment*” OR “*Therapeutic*” OR “*Drug*”), sendo a Web of Science a que mais retornou resultados, seguido do banco Scopus e da Pubmed. Já o banco SciELO não apresentou resultados quando foram utilizados os descritores para a pesquisa, e devido a isso, essa base não foi listada na Tabela 1.

Tabela 1 – Artigos encontrados e seus respectivos bancos de dados, sem considerar os critérios para exclusão

PALAVRAS-CHAVE	PUBMED			SCOPUS			WEB OF SCIENCE		
	Treatment	Therapeutic	Drug	Treatment	Therapeutic	Drug	Treatment	Therapeutic	Drug
“ <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i> ” OR “ <i>SARS-CoV</i> ” OR <i>coronavirus</i>	1.271	464	433	2.182	688	4.242	3.642	3.038	3.005
" <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> " or " <i>SARS-CoV-2</i> " or " <i>2019 novel coronavirus</i> " or " <i>COVID-19</i> " or " <i>2019-nCoV</i> " or " <i>COVID-2019</i> "	373	92	68	180	45	113	510	509	509

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Os resultados encontrados denotam que, apesar da vasta quantidade de estudos publicados diariamente, grande parte destina-se a abordar casos clínicos ou estudos pouco elaborados no grau de complexidade dos modelos, e que são vanguardistas ao apontarem fármacos presentes no mercado. Esse movimento pela busca de medicamentos já comprovados e utilizados clinicamente é justificado pela possibilidade de serem adicionados à terapêutica para a Covid-19 sem haver a necessidade das fases clínicas mais rigorosas e regulamentárias que demandam um tempo precioso aos pacientes que necessitam de intervenções eficazes em caráter de urgência. A Covid-19 manifesta sinais clínicos semelhantes aos produzidos pela estirpe SARS-CoV, responsável pelo surto epidêmico em meados de 2002. Nessa época, mais de 25 países foram afetados, com pouco mais de 8.000 casos confirmados. A OMS designou como Síndrome Respiratória Severa Aguda (SARS, no inglês) e emitiu um alerta de surto para doença, que surgiu na província de Guangdong, China (WHO, 2020).

Quando se toma por base a quantidade de artigos sobre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, é notável haver relativamente poucos artigos depositados nos bancos de dados acerca do novo

Coronavírus. Isso se explica devido ao Coronavírus (CoVs), agente etiológico da atual pandemia, surgir na província chinesa de Wuhan no fim do ano de 2019. Esse patógeno sofreu mutações, com mudanças genéticas que dão uma alta capacidade de disseminação e quadro assintomático em seus portadores durante o período de incubação, o que facilita ainda mais a transmissão (LAI *et al.*, 2020). Lauer *et al.* (2020) estimaram que o período de incubação se estende até o quinto dia após a infecção, e, nesse intervalo, o paciente pode transmitir o vírus, mesmo sem apresentar sintomatologia. Após o período de incubação, o paciente desenvolve sintomas leves, como dores de garganta e tosse seca que podem evoluir para um quadro de pneumonia acompanhada de febre alta. Por se tratar de um vírus que afeta o aparelho respiratório, possui fácil disseminação pelo ar e é de fácil transmissão. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que combatam eficazmente o SARS-CoV-2.

Na presente prospecção científica, a maior parte dos artigos científicos são dos anos de 2019 a 2020, devido à grande preocupação mundial com a pandemia causada pelo novo Coronavírus, fato também constatado no mapeamento científico de Quintella *et al.* (2020), que averigua os estudos preliminares e clínicos acerca de vacinas para Covid-19. A Tabela 1 mostrou esse grande interesse quanto a drogas que possam ser utilizadas no tratamento da infecção, porém, para uma análise mais profunda, foram excluídos os artigos que se repetiam nos bancos de dados, e que não se encaixassem nos critérios de inclusão, e, assim, 81 artigos foram selecionados para uma primeira análise. Comparando os resultados, nota-se que o PubMed apresentou mais artigos relacionados ao novo Coronavírus, totalizando 58,02%, seguido pelo Scopus, com 34,56%, e, por último, o Web of Science, com 7,41%, e nenhum artigo relacionado à temática foi encontrado na base latino-americana.

Dos artigos selecionados, apenas 48 eram relacionados a opções terapêuticas farmacológicas contra a infecção, na qual se destaca o uso de antivirais, especialmente a combinação dos antirretrovirais inibidores de proteases lopinavir/ritonavir, e a ribavirina, que vêm ganhando destaque principalmente na China (CAO *et al.*, 2020a; 2020b; CHEN *et al.*, 2020a; 2020b; KHALILI *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; LIM *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020a; 2020c; 2020d; SUN *et al.*, 2020; WAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a; 2020b; 2020c; WIT *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; YETHINDRA, 2020; YOUNG *et al.*, 2020).

Lim *et al.* (2020) acompanharam o terceiro paciente confirmado com Covid-19 e, nesse estudo, eles observaram que os sintomas de febre e tosse seca apareceram por volta do quinto dia após admissão da doença, com o pico de temperatura e desenvolvimento de pneumonia no 8º dia. Como alternativa de tratamento, optou-se por uma administração combinada de lopinavir/ritonavir (200 e 50 mg, respectivamente). No dia seguinte, o paciente apresentou uma diminuição na carga viral de Coronavírus, mas não foi comprovado se essa diminuição estava relacionada com o antirretroviral. Ainda, o estudo *in silico* de Ortega *et al.* (2020) mostra que um importante alvo molecular contra o novo Coronavírus é a inibição de sua principal *protease*, o que corrobora com a eficácia do uso de drogas antivirais inibidoras de *protease* nos estudos iniciais realizados.

Ainda acerca dessa combinação terapêutica, em 18 de março, com o vírus já considerado uma pandemia, Cao *et al.* (2020a) realizaram um estudo com 199 pacientes positivos para SARS-CoV-2. Metade desse grupo recebeu o tratamento padrão que incluía, conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO),

e a outra metade dos pacientes foi tratada com lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia, durante 14 dias. Porém, neste estudo, pode-se concluir que o tratamento testado não apresentou resultados significativos quando comparado ao grupo do tratamento padrão, visto que a administração de lopinavir/ritonavir não reduziu a taxa de mortalidade nem a taxa de carga viral presentes nas amostras coletadas dos pacientes. Ainda, no estudo de caso de Chen *et al.* (2020a), essa estratégia terapêutica não foi eficaz. Lian *et al.* (2020) também argumentam que ainda faltam evidências clínicas concretas quanto ao uso desses antivirais. Já o estudo de Yuan *et al.* (2020) mostrou a eficácia dessa estratégia terapêutica quando combinada com interferon alfa, proteína estimulante do sistema imune produzida por leucócitos no combate a agentes invasores.

Alternativamente, muitos autores vêm estudando a cloroquina (CQ) e seu derivado menos tóxico, a hidroxicloroquina (HCQ), medicamentos utilizados para tratar a malária e condições autoimunes, como possíveis tratamentos para a Covid-19, e os resultados desses estudos, ainda que preliminares, aparentam ser a melhor alternativa terapêutica viável para o momento (GAO; TIAN; YANG, 2020; GAUTRET *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020b; YAO *et al.*, 2020). Gao, Tian e Yang (2020) mostram a eficácia e segurança do fosfato de CQ em triagens clínicas de pacientes com pneumonia associada à Covid-19 na China. Já o estudo de Yao *et al.* (2020) avaliou a atividade farmacológica da CQ e HCQ usando células Vero infectadas com SARS-CoV-2 e os dois medicamentos foram administrados individualmente em concentrações seriadas. Os resultados demonstraram que a HCQ é mais eficaz do que CQ *in vitro*, sugerindo, assim, que a HCQ confere a capacidade de suprimir a síndrome de liberação de citocinas, devido à superativação do sistema imunológico desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, por meio do qual a progressão da doença pode ser atenuada. Diante disso, se faz necessário exames clínicos cuidadosos para validar essa hipótese, visto que a análise da dose ideal e segura foi avaliada em um modelo *in silico*.

Resultados similares foram obtidos por Gautret *et al.* (2020) por meio de ensaio clínico aberto não randomizado, no qual avaliaram a eficácia da HCQ em pacientes infectados com SARS-CoV-2. O estudo verificou o papel desse medicamento avaliando as cargas virais respiratórias por meio de *swabs* nasofaríngeos em pacientes franceses infectados pelo SARS-CoV-2. Quanto ao procedimento terapêutico, os pacientes foram submetidos a tratamento diário com sulfato de HCQ 200 mg três vezes ao dia durante dez dias, e os resultados obtidos nesse estudo foram comparados aos dos pacientes não tratados. Embora pequena, a quantidade amostral utilizada na pesquisa sugere que a HCQ está associada à redução da carga viral em pacientes com Covid-19. Em contrapartida, Zhou, Dai e Tong (2020) relataram que a utilização da HCQ pode incluir efeitos adversos, como vômitos, diarreia, defeitos circulares e cardiomiopatia, em pacientes idosos, assim como altas dosagem desses medicamentos também estão associadas ao aumento da toxicidade da terapia. Sendo assim, a HCQ demonstrou eficácia como uma possível terapia para pacientes mais acometidos pelo vírus, tornando-se necessárias novas pesquisas utilizando esses fármacos a fim de comprovar seus efeitos terapêuticos.

Apesar de grande parte dos artigos fazer análise da HCQ, medicamento mais promissor para o uso na terapia da Covid 19, Baron *et al.* (2020) sugerem a utilização da teicoplanina como uma opção terapêutica para a enfermidade. Trata-se de um antibiótico glicopeptídeo utilizado no tratamento de infecções bacterianas gram-positivas. Em estudos anteriores, esse fármaco demonstrou eficácia quando utilizado no tratamento de outros Coronavírus, como MERS-CoV e SARS-CoV, devido à sua atuação na etapa inicial do ciclo de vida viral, inibindo a clivagem sobre

o reduzido pH da proteína de pico viral pela catepsina L nos endossomos tardios, bloqueando a liberação de RNA viral genômico e a continuação da replicação do vírus. Devido à eficácia na utilização desses medicamentos para tratar outras infecções virais, faz-se necessário estudos complementares que comprovem a capacidade da teicoplanina em combater o SARS-Cov-2. Os medicamentos antiparasitários selamectina e cloridrato de mefloquina também tiveram sucesso em inibir os efeitos citopáticos causados pelo vírus em células Vero, mostrando também o seu potencial na terapêutica da infecção (FAN *et al.*, 2020).

Com relação a outros manejos terapêuticos, o uso de anti-inflamatórios corticoides e interferon alfa também vêm demonstrando um menor risco associado à morte dos pacientes infectados com o Coronavírus, a fim de reduzir a inflamação local, e esses medicamentos são utilizados dependendo das condições do paciente, porém há ressalvas quanto aos seus usos (CHEN *et al.*, 2020a; HUANG *et al.*, 2020; LING *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a; WU *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020). A utilização desses agentes visa a reduzir a intensa resposta inflamatória da infecção, que está associada a uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias, via resposta TH17, e, assim, bloqueadores dessa resposta, como a droga fedratinib, que diminui a expressão de potentes interleucinas, como a IL-17 e IL-22 em células TH17, mostram uma potencial inibição da intensa resposta inflamatória associada à Covid-19 e poderá ser, posteriormente, testada quanto a essa ação (WU; YANG, 2020).

Ainda, na China, os pesquisadores têm estudado *in silico*, *in vitro*, e feito uso da medicina tradicional chinesa no manejo dos pacientes, abordagem que vem mostrando atividade antiviral e anti-inflamatória, com potencial como uma terapia coadjuvante (CHEN *et al.*, 2020b; CUI *et al.*, 2020; NI *et al.*, 2020; RUNFENG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020c; XU *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Devido a essas evidências, na clínica também se vê o uso de uma terapia combinada de lopinavir/ritonavir (ou outros antivirais), hidroxicloroquina, corticoides e interferon alfa na China, além do uso da medicina tradicional chinesa para prevenir e tratar fibrose pulmonar nos casos mais graves (CAO *et al.*, 2020b; CHEN *et al.*, 2020b; INCIARDI *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020).

Ademais, de forma a atender a essa demanda emergente por informações que apontem alvos para a terapia com os recursos atualmente disponíveis ou que esclareçam a patogênese da Covid-19, Fu, Cheng e Wu (2020) sugeriram possíveis mecanismos envolvidos na resposta imune exagerada no organismo do paciente. Assim, a origem desses fenômenos residiria possivelmente na condição patológica citotóxica que poderia ser mediada pela rápida taxa de replicação viral, como a capacidade infectante entre ambos os CoVs, SARS-CoV e SARS-CoV-2, de corresponderem aos mesmos receptores encontrados no epitélio pulmonar para a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), e, assim, sugere-se que as cadeias metabólicas dentro da célula hospedeira e as respostas inflamatórias primárias sejam complementares, promovendo da mesma maneira a intensa apoptose endotelial e epitelial, por fim, provocando a lesão pulmonar aguda. Outrossim, a patogênese poderia residir na regulação negativa da expressão dos receptores-alvos ECA2, pois o autor relata por outra visão a relação entre a perda da capacidade pulmonar associada à disfunção da ECA2 e à interferência no sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em condições promotoras da resposta pró-inflamatória e permeabilidade vascular. Reforçando essa hipótese, uma plataforma de rede baseada em farmacologia de sistemas que realiza a análise, a interação do interactoma humano e o alvo de drogas no SARS-COV-2 também destacou o potencial uso de bloqueadores do receptor de angiotensina no tratamento da infecção (ZHOU *et al.*, 2020).

Corroborando com a hipótese, estudos *in vitro* e clínicos mostram que as drogas bloqueadoras dos receptores ECA e as drogas inibidoras de *proteases* apresentam sucesso em evitar a entrada do vírus nas células. Destacam-se também os estudos moleculares relacionados à estrutura das proteínas do vírus, a fim de se obter novos alvos terapêuticos que impeçam que o vírus infecte a célula, e estudos de bioinformática que visam a detectar potenciais drogas inibidoras da *protease* principal de SARS-COV-2 (LIU *et al.*, 2020c; LIU; ZHENG; WANG, 2020b; HOFFMANN *et al.*, 2020; TAI *et al.*, 2020). Ainda, um outro alvo terapêutico que poderá ser melhor explorado é a *protease* que catalisa a replicação de RNA do vírus, e, quanto a isso, o estudo de docagem molecular de Lung *et al.* (2020) mostrou que o medicamento clinicamente disponível teoflavina é um potencial inibidor dessa *protease in silico*.

Estudos recentes também fazem uso das ferramentas da bioinformática em outros alvos moleculares (CHEN; YIU; WONG, 2020; ELFIKY, 2020a; 2020b; KHAN *et al.*, 2020) e pesquisadores demonstraram por meio de docagem molecular que certos antivirais aprovados e usados na clínica contra diversos vírus (Ribavirina, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir e Tenofovir) podem ser eficazes contra SARS-COV-2 por inibirem polimerase do vírus (ELFIKY, 2020a; 2020b), e os antivirais Remdesivir, Saquinavir e Darunavir, por inibirem a *protease* do tipo quimotripsina do vírus (KHAN *et al.*, 2020). Porém, há a necessidade da realização de mais testes *in vivo* para comprovação dessa atividade. Também já existem tentativas de *design* de antagonistas peptidomiméticos sintéticos contra o novo Coronavírus com o uso da análise computacional (ROBSON, 2020), o que vislumbra o rumo que os próximos passos biotecnológicos relacionados à terapêutica da infecção irão tomar.

Assim, nessa prospecção dos artigos científicos disponíveis até a data, viu-se que a maioria dos estudos apontam o uso de antivirais e antiparasitários potentes já disponíveis no mercado para o tratamento de Covid-19 devido à urgência do momento. Porém, novos estudos já vêm sendo desenvolvidos a fim de se alcançarem novos alvos terapêuticos específicos para o combate à infecção para que sejam futuramente utilizados medicamentos com menos efeitos colaterais e com maior eficácia.

3.2 Prospecção Tecnológica

Na busca por patentes, as pesquisas foram filtradas para palavras-chave presentes apenas no resumo. A base WIPO apresentou mais patentes depositadas (65,71%), seguido pelas bases EPO (29,37%), USPTO (3%) e INPI (1,91%) (Tabela 2).

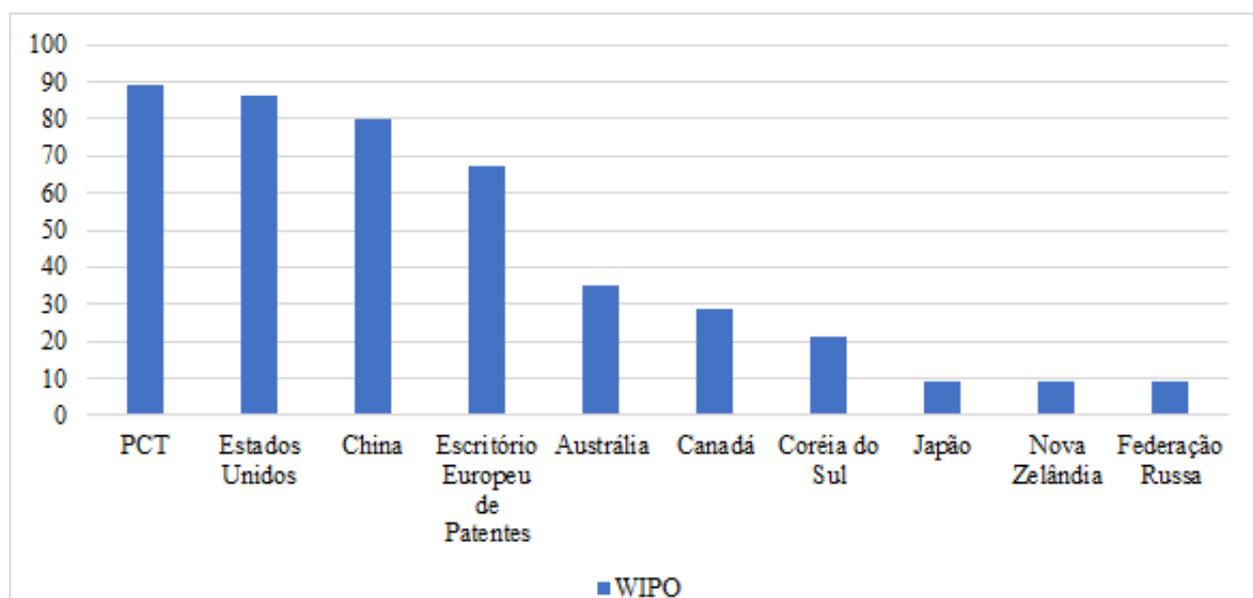
Tabela 2 – Número de patentes por palavras-chave

PALAVRAS-CHAVES	WIPO	EPO	USPTO	INPI
("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus" or "SARS-CoV" or "coronavirus") AND (treatment OR therapeutic OR drug)	481	215	22	14
("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "SARS-COV-2" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID-19" OR "2019-nCoV" OR "COVID-2019") AND (treatment or therapeutic OR drug)	0	0	0	0

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

No entanto, nenhuma das bases obteve resultado quando utilizados os descritores para a busca “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*” OR “*SARS-COV-2*” OR “*2019 novel coronavirus*” OR “*COVID-19*” OR “*2019-nCoV*” OR “*COVID-2019*”, visto que, a Covid-19 é uma doença ainda recente, que teve seu início em dezembro de 2019 (ASHOUR *et al.*, 2020). Quanto à ausência de patentes relacionadas à temática, Quintella *et al.* (2020) ressaltam que as patentes referentes aos anos de 2018 a 2020 estão reclusas da pesquisa, devido à proteção legal por 18 meses, e, portanto, essas devem ser dispensadas da posterior discussão. Um maior número de patentes foi encontrado na base WIPO, que retornou 481 propriedades, quando comparado ao achado nas outras bases. Quando observado o país de origem das patentes, verificou-se que o Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) é o maior detentor com 89 propriedades depositadas na base WIPO, seguido dos registros dos Estados Unidos, como mostra a Figura 2. A China também se destacou como uma das maiores depositantes, uma vez que, principalmente nesse país em, 2002 e 2003, houve um surto de SARS-CoV, o que culminou em esforços para a realização de estudos referentes à doença (DROSTEN *et al.*, 2003; ZHONG *et al.*, 2003).

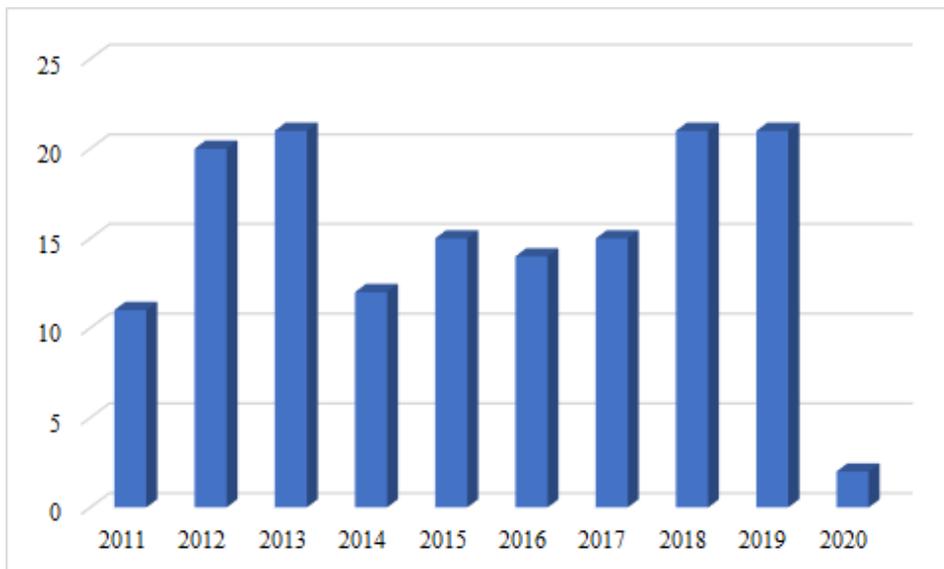
Figura 2 – Resultados obtidos para a busca na base WIPO, quanto aos países de depósito dos pedidos em função das quantidades de patentes



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Os dados obtidos na WIPO mostram a análise da produção de patentes dos últimos 10 anos, na qual se observou que houve um maior depósito de patentes no início e no final da década, sendo os anos de 2012, 2013, 2018 e 2019 com mais depósitos nesse período, como mostra a Figura 3.

Figura 3 – Resultados obtidos para a busca na base de patentes WIPO quanto ao depósito dos pedidos de patente em função dos anos de ocorrência

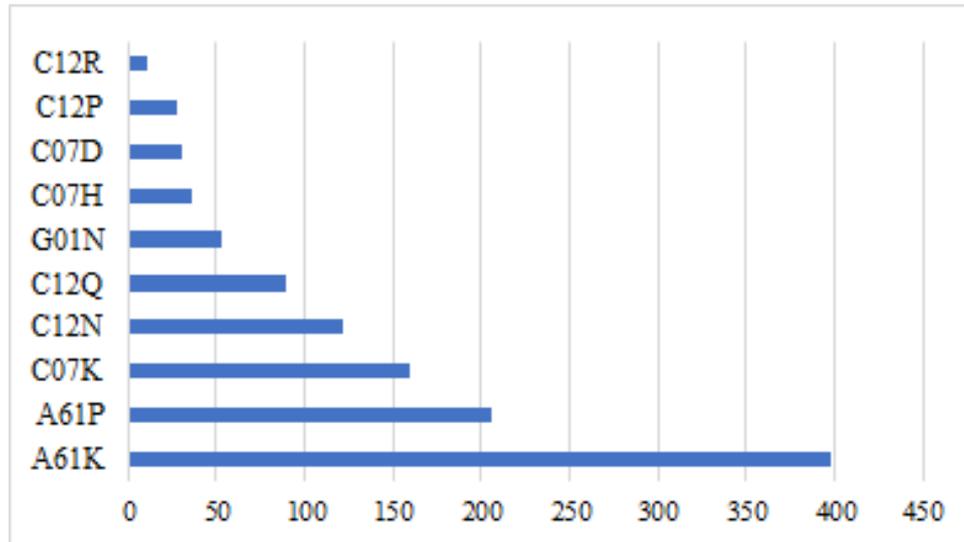


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Em virtude de seu recente surgimento, a Covid-19 ainda não apresenta uma terapia eficiente e específica com patente publicada. Desse modo, devido à necessidade de lidar e de conter a sua disseminação, os esforços de laboratórios, de equipes médicas e as pesquisas realizadas atualmente estão voltados para o reaproveitamento de fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), destacando-se como uma melhor alternativa, visto que constitui uma maneira rápida e eficaz de identificar fármacos terapêuticos que possuem um perfil de segurança já conhecido para tratar a doença emergente (ASHOUR *et al.*, 2020; BARON *et al.*, 2020). Quintella *et al.* (2020) ressaltam que o ambiente tecnológico irá passar por um amadurecimento intelectual ainda maior, devido à continuidade dos estudos sobre SARS e MERS e à atual pandemia de Covid-19. Diante desse contexto, espera-se que nos próximos meses ocorra um aumento no número de propriedades protegidas relacionadas a novas soluções terapêuticas para a doença em decorrência do incentivo na realização de trabalhos e tecnologias.

Quando analisados os dados, conforme a Classificação Internacional de Patentes (CIP), observou-se uma maioria das propriedades registradas com A61, mais especificamente a CIP A61K (397 patentes), que se referem a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, além disso, também se observou maior proporção de propriedades registradas na CIP A61P (206 patentes) que corresponde à atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais. Conforme mostra a Figura 4, os números de CIP ultrapassam o total de patentes encontradas na busca realizada na base de dados, isso se deve ao fato de algumas patentes serem classificadas em diferentes CIPs.

Figura 4 – Resultados obtidos para a busca na base de patentes WIPO quanto à CIP dos depósitos de pedidos de patente



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

4 Considerações Finais

Pelo exposto, os avanços tecnológicos inovadores para atender a essa urgente demanda por medicamentos capazes de debelar a carga viral e a infecção e transmissão da Covid-19 foram tímidos, mas crescentes, pois a janela temporal entre o início da epidemia e o avanço rápido do SARS-CoV-2 implicou um desafio exigente à comunidade científica que, por sua vez, está utilizando a hidroxicloroquina e drogas antivirais inibidoras de *proteases* como candidatas para um maior investimento na terapêutica, de forma a reduzir tempo e o custo de desenvolvimento que seria necessário para uma nova droga. Porém, alguns estudos conduzidos por ensaios *in vitro* mostram ressalvas, bem como a presença de muitas dúvidas a serem sanadas sobre a seguridade e a eficácia testada nos ensaios clínicos. Assim, os autores alertam sobre tomadas precipitadas de decisões sobre qual fármaco seria adequado para atender às necessidades médicas no atual momento pandêmico. Apesar desse cenário, há o incentivo da utilização da tecnologia para a formulação de novas drogas, e estudos iniciais já vêm sendo desenvolvidos para que possa haver opções terapêuticas mais específicas e seguras para o tratamento e a prevenção da Covid-19 até que uma vacina eficiente se torne disponível para os pacientes.

5 Perspectivas Futuras

Há um crescente interesse e urgência quanto à busca de um medicamento eficaz que possa ser utilizado o mais rápido possível em pacientes em estado grave de Covid-19. No atual momento, há um grande incentivo no mundo todo quanto a soluções relacionadas à prevenção dos problemas relacionados ao novo Coronavírus, e os cientistas estão aliando as ferramentas da biotecnologia como a bioinformática na busca de um candidato ideal para a terapêutica da doença, bem como estudos moleculares estão sendo realizados para se descobrir um alvo terapêutico ideal contra o SARS-COV-2, nos quais os inibidores de *protease* e bloqueadores do receptor da angiotensina têm se destacado. Além disso, já há estudos iniciais quanto à ava-

liação e ao desenvolvimento de novas drogas em plataformas farmacológicas tecnológicas de simulação de interações do interactoma humano e alvos biológicos do vírus, que direcionam cada vez mais a busca por um candidato ideal para o tratamento da infecção. Dessa forma, muito possivelmente nos próximos meses haverá um grande crescimento de artigos e patentes relacionados a novas formulações contra à infecção.

Referências

- ASHOUR, H. M. *et al.* Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. **Pathogens**, [S.l.], v. 9, n. 3, p. 1–15, 2020. DOI: 10.3390/pathogens9030186.
- BARON, S. A. *et al.* Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.], p. 1-6, 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105944.
- CAO, B. *et al.* A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], p. 1-13, 2020a. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- CAO, J. *et al.* Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], 2020b. DOI:10.1093/cid/ciaa243.
- CHEN, E. Q. *et al.* Brief report of the first cured 2019-nCoV pneumonia patient in West China Hospital. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.l.], p. 1-3, 2020a. DOI: 10.1007/s10096-020-03866-z.
- CHEN, Q. *et al.* A report of clinical diagnosis and treatment of 9 cases of coronavirus disease 2019. **Journal of medical virology**, [S.l.], p.1-5, 2020b. DOI:10.1002/jmv.25755.
- CHEN, Y. W.; YIU, C. B.; WONG, K. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. **F1000 Research**, [S.l.], v. 9, 2020. DOI:10.12688/f1000research.22457.1
- CUI, Y. *et al.* A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. **The Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], p. 1-7, 2020. DOI:10.1093/infdis/jiaa113.
- DENG, S. Q.; PENG, H. J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. **Journal of Clinical Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 575, 2020.
- DROSTEN, C. *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. **New England journal of medicine**, [S.l.], v. 348, n. 20, p. 1.967-1.976, 2003.
- ELFIKY, A. A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. **Life Sciences**, [S.l.], p. 117477, 2020a. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117477.
- ELFIKY, A. A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. **Life Sciences**, [S.l.], p. 117.592, 2020b. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
- FAN, H. *et al.* Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. **Chinese Medical Journal**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797.

- FU, Y.; CHENG, Y.; WU, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. **Virologica Sinica**, [S.l.], v. 12.250, 2020. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
- GAUTRET, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.], p. 1-25, 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **Bioscience trends**, [S.l.], 2020. DOI:10.5582/bst.2020.01047.
- GRALINSKI, L. E.; MENACHERY, V. D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. **Viruses**, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 135, 2020.
- HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, [S.l.], p. 1-10, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10.223, p. 497-506, 2020.
- INCIARDI, R. M. *et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- KHALILI, J. S. *et al.* Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for evaluation concerning COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], 2020. DOI:10.1002/jmv.25798.
- KHAN, S. A. *et al.* Identification of Chymotrypsin-like Protease Inhibitors of SARS-CoV-2 Via Integrated Computational Approach. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1080/07391102.2020.1751298
- LAI, C. C. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.], v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.
- LAUER, S. A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], 2020. DOI: 10.7326/M20-0504.
- LIAN, J. *et al.* Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa242.
- LIM, J. *et al.* Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. **Journal of Korean Medical Science**, [S.l.], v. 35, n. 6, p. 1-6, 2020.
- LING, Y. *et al.* Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. **Chinese Medical Journal**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.
- LIU, F. *et al.* Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], 2020a. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.

- LIU, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discovery**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020b.
- LIU, Y. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. **Science China Life Sciences**, [S.l.], v. 63, n. 3, p. 364-374, 2020c.
- LIU, W. *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. **Chinese medical journal**, [S.l.], 2020d. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775.
- LIU, S.; ZHENG, Q.; WANG, Z. Potential covalent drugs targeting the main protease of the SARS-CoV-2 coronavirus. **Bioinformatics**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1093/bioinformatics/btaa224.
- LUNG, J. *et al.* The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], 2020. DOI:10.1002/jmv.25761.
- NI, L. *et al.* Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. **Frontiers of Medicine**, [S.l.], p. 1-5, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0757-x.
- ORTEGA, J. *et al.* Unrevealing sequence and structural features of novel coronavirus using in silico approaches: The main protease as molecular target. **EXCLI Journal**, [S.l.], v. 19, p. 400, 2020. DOI: 10.17179/excli2020-1189.
- QUINTELLA, C. M.; MATA, A. M. T.; GHESTI, G. F. Vacinas para Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2): mapeamento preliminar de artigos, patentes, testes clínicos e mercado. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 13, n. 1, p. 3-12, março, 2020. DOI: 10.9771/cp.v13i1.35871.
- ROBSON, B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. **Computers in Biology and Medicine**, [S.l.], p. 103670, 2020. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2020.103670.
- RUNFENG, L. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Pharmacological Research**, [S.l.], v. 104, p. 761, 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104761.
- SHANMUGARAJ, B. *et al.* Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 10-18, 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0773.
- SUN, D. *et al.* Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. **World Journal of Pediatrics**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- TAI, W. *et al.* Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. **Cellular & Molecular Immunology**, [S.l.], p. 1-8, 2020. DOI: 10.1038/s41423-020-0400-4.
- WAN, S. *et al.* Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], p. 1-10, 2020. DOI:10.1002/jmv.25783.
- WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.l.], 2020a. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

- WANG, Z. *et al.* Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], p. 1-27, 2020b. DOI: 10.1093/cid/ciaa272.
- WANG, Z. *et al.* Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. **Bioscience Trends**, [S.l.], p. 1-5, 2020c. DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard**. 2020. Disponível em: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>. Acesso em: 2 abr. 2020.
- WIT, E. *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S.l.], v. 117, n. 12, p. 6.771-6.776, 2020.
- WU, C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, [S.l.], 2020. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- WU, D.; YANG, X. O. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, [S.l.], 2020. DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.005.
- XU, K. *et al.* Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. **Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Zhejiang University. Medical sciences**, [S.l.], v. 49, n. 1, 2020. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- YAO, X. *et al.* In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], p. 1-25, 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa237.
- YETHINDRA, V. Role of GS-5734 (Remdesivir) in inhibiting SARS-CoV and MERS-CoV: The expected role of GS-5734 (Remdesivir) in COVID-19 (2019-nCoV)-VYTR hypothesis. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v.11 (SPL1), p. 1-6, 2020. DOI:10.26452/ijrps.v11iSPL1.1973.
- YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.l.], 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- YOUNG, B. E. *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. **Jama**, [S.l.], 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
- YUAN, J. *et al.* The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. **Inflammation Research**, [S.l.], p. 1-8, 2020. DOI:10.1007/s00011-020-01342-0.
- ZHANG, D. *et al.* In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. **Journal of Integrative Medicine**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 152-158, 2020.

ZHONG, N. S. *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **The Lancet**, [S.l.], v. 362, n. 9393, p. 1.353-1.358, 2003.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], p. 1-4, 2020a. DOI:10.1093/jac/dkaa114.

ZHOU, Y. *et al.* Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. **Cell Discovery**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 1-18, 2020b. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3.

ZHU, L. *et al.* Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. **American Journal of Transplantation**, [S.l.], p. 1-6, 2020. DOI:10.1111/ajt.15869.

Sobre os Autores

Antonio Carlos Pereira de Oliveira

E-mail: antoniocarlosbio@outlook.com

Graduando do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí.

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Darllan Damasceno Fontenele

E-mail: darlan1478@gmail.com

Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí.

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Gabrielle Costa Sousa

E-mail: gabygabryelle19@hotmail.com

Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí.

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Samara Sousa de Pinho

E-mail: samsoudepi@gmail.com

Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí.

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Katriane Carvalho da Silva

E-mail: katrianecarvalhodasilva@gmail.com

Graduanda do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Ana Patrícia de Oliveira

E-mail: apatriciabiomed@gmail.com

Mestre em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal do Piauí (2018)

Endereço profissional: Universidade Federal do Piauí, Pró-Reitoria de Ensino de Pós-graduação (RENORBIO), Centro de Ciências Agrárias, NUPCelt – Campus Ministro Petrônio Portela, Bairro Socopo, Teresina, PI. CEP: 64049-550.

Lucas Antonio Duarte Nicolau

E-mail: lucasnicolau5@gmail.com

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (2018).

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Jand Venes Rolim Medeiros

E-mail: jandvenes@ufpi.edu.br

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (2009).

Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Bairro Reis Veloso, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.