

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
Trabalho de Conclusão de Curso | Bacharelado em Química

Lavínia de Oliveira Paula

**COVID-19 E DIABETES TIPO II: A RELAÇÃO ENTRE
ESSAS DOENÇAS E A BUSCA POR FÁRMACOS**

**Santo André
AGOSTO – 2022**

Lavínia de Oliveira Paula

COVID-19 E DIABETES TIPO II: A RELAÇÃO ENTRE ESSAS DOENÇAS E A BUSCA POR FÁRMACOS

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Bacharelado em Química da UFABC para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Mirela Inês de Sairre

Lavínia de Oliveira Paula

Mirela Inês de Sairre

Dedico esse trabalho aos meus pais, minha família e amigos, aos professores e funcionários da UFABC, inclusive aos futuros alunos que se utilizarão deste trabalho, e a todos que direta ou indiretamente estiveram incluídos em todos os anos de estudo e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me capacitar e me conceder possibilidades e à minha família, meus pais, Umberto e Diva, e meus irmãos, Letícia, Larissa e Pedro, por sempre estarem do meu lado acompanhando de perto todas as minhas ausências, noites sem dormir, todo o esforço e horas de estudo. Durante todo o período de graduação foram fundamentais como suporte emocional e apoio constantes.

A todos os meus amigos, desde os mais antigos, pelos encontros e conversas, aos que fiz durante o curso, que estavam na mesma situação de sobrecarga com as disciplinas ou em algum quadrimestre mais pesado. Aqueles que estavam na mesma turma ou mesmo em horários diferentes e nos encontrávamos pelos corredores e que compartilhavam situações e experiências de motivação.

À professora e orientadora, Mirela Sairre, pelas aulas de orgânica aplicada no laboratório, conhecimentos e pelas orientações desde o início deste trabalho.

A todo o corpo docente da UFABC e, especialmente, do Bacharelado em Química, todos que de alguma forma trilharam minha jornada na Universidade, sou grata por todo o ensinamento, em cada área de conhecimento específica de cada um.

À Universidade Federal do ABC pela experiência, aos discentes, docentes, terceiros e todos que permitem e apoiam a sua existência. Para mim é uma honra incalculável ter tido a oportunidade de estar aqui.

Sumário

RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
I. INTRODUÇÃO	8
II. OBJETIVOS.....	9
II.1. Objetivos gerais.....	9
II.2. Objetivos específicos.....	9
III. METODOLOGIA	9
III.1. <i>Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI)</i>	10
IV. DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO.....	10
IV. 1. Relação entre COVID-19 e <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 (DMT2): Revisão Bibliográfica	
10	
IV. 2. Busca integrada de fármacos usando o CDDI e tratamento dos dados.....	20
V. CONCLUSÕES	32
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMO

Estudos estimam um aumento crescente no número de afetados pelo *Diabetes mellitus* (DM) nos próximos anos e, concomitantemente, no presente, o mundo enfrenta uma pandemia da COVID-19 que acomete milhões de pessoas no mundo inteiro. Indivíduos com DM correm um risco maior de hospitalização e mortalidade e em muitos estudos constatou-se que o *Diabetes mellitus* é uma das comorbidades mais relatadas em pacientes com COVID-19 grave. Uma revisão da literatura foi elaborada para discutir alguns pontos que relacionam essas duas doenças, em que foram aplicadas estratégias de busca nos bancos de dados eletrônicos: Periódicos Capes, Pubmed e Google Acadêmico. O uso de ferramenta computacional disponível em base de dados do portal de periódicos da Capes foi feito para a busca de moléculas, aplicando-se filtros que atendessem aos objetivos desse trabalho e ao interesse sintético do grupo de pesquisa. O estudo das moléculas possibilitou compreender os resultados dos testes clínicos em pacientes diabéticos diagnosticados com COVID-19, nos casos em que esses testes ocorreram, análise de patentes contendo informações quanto a obtenção do fármaco em larga escala industrial e análise de sínteses dessas moléculas. Dada a importância clínica do *Diabetes mellitus* e preocupação pandêmica da COVID-19, se faz necessário tratamento que contemple essas duas doenças e, inclusive, a proposta de uma síntese do fármaco, bem como o aprimoramento de uma rota sintética já existente, a fim de tornar o procedimento mais verde.

Palavras-chave: COVID-19; *Diabetes mellitus*; Fármacos; Síntese; Revisão bibliográfica.

ABSTRACT

Studies estimate a growing increase in the number of people affected by Diabetes mellitus (DM) in the coming years and, at the same time, the world is currently facing a COVID-19 pandemic that affects millions of people worldwide. Individuals with DM are at a higher risk of hospitalization and mortality and in many studies diabetes mellitus has been found to be one of the most reported comorbidities in patients with severe COVID-19. A literature review was prepared to discuss some points that relate these two diseases, in which search strategies were applied in the electronic databases: Capes Periodicals, Pubmed and Google Scholar. The use of a computational tool available in the Capes journal portal database was made to search for molecules, applying filters that met the objectives of this work and the synthetic interest of the research group. The study of the molecules made it possible to understand the results of clinical tests in diabetic patients diagnosed with COVID-19, in cases where these tests occurred, analysis of patents containing information on obtaining the drug on a large industrial scale and analysis of syntheses of these molecules. Given the clinical importance of Diabetes mellitus and the pandemic concern of COVID-19, treatment that includes these two diseases is necessary, including the proposal of a synthesis of the drug, as well as the improvement of an existing synthetic route, in order to make the procedure greener.

Keywords: COVID-19; *Diabetes mellitus*; Drugs; Synthesis; Literature review.

I. INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) é amplamente visto como uma doença inflamatória crônica de baixo grau causada por desequilíbrio do sistema imunológico de longo prazo, síndrome metabólica ou excesso de nutrientes associado à obesidade. A inflamação associada à obesidade é caracterizada por um aumento da abundância e ativação de células da imunidade inata e adaptativa no tecido adiposo, juntamente com um aumento da liberação de fatores inflamatórios e quimiocinas local e sistemicamente.¹

Pacientes diabéticos com COVID-19 apresentam alto risco de pneumonia grave e apresentam um estado pró-inflamatório e pró-trombótico acentuado em comparação com pacientes não diabéticos infectados. Marcadores de inflamação como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6, ferritina e D-dímeros estão aumentados em comparação com pacientes não diabéticos, sugerindo que os pacientes com diabetes são mais suscetíveis a uma tempestade inflamatória associada a um mau prognóstico dos pacientes nessas condições.²

A enzima conversora de angiotensina (ACE2) é o receptor de superfície para o coronavírus SARS (SARS-CoV), interagindo diretamente com a glicoproteína *spike* (proteína S). Um estudo recente sugere que a afinidade entre o ACE2 e o domínio de ligação ao receptor (*Receptor Binding Domain-RBD*) do SARS-CoV-2 é 10-20 vezes maior do que o RBD do SARS-CoV, indicando que o ACE2 também pode ser o receptor do SARS-CoV-2.³ O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) induz a maior expressão de ACE2 no pâncreas e em outros órgãos (pulmão, fígado e coração), o que contribui para uma possível falência de múltiplos órgãos.⁴ Além da ACE2, a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) está envolvida na relação entre COVID-19 e DMT2. A DPP-4 é alvo para o tratamento de DMT2 e regula a homeostase da glicose. Estudos recentes demonstraram que o SARS-CoV-2 se liga à DPP4 ao entrar nas células do trato respiratório e pode ser um fator chave para a virulência.⁵

Neste contexto, o presente trabalho visa compreender a relação entre a COVID-19 e DMT2 através de uma revisão da literatura, além de realizar uma busca por fármacos empregando uma ferramenta computacional, no sentido de encontrar moléculas em estudo como possibilidades terapêuticas para o tratamento da COVID-19.

II. OBJETIVOS

II.1. Objetivos gerais

Compreender a relação da *Diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) como comorbidade para o agravamento da COVID-19 e realizar uma pesquisa identificando moléculas potenciais para o tratamento destas doenças.

II.2. Objetivos específicos

- Realizar uma pesquisa bibliográfica buscando artigos que relacionem a DMT2 com a COVID-19;
- Identificar os alvos biológicos;
- Utilizar a ferramenta computacional disponível na base de dados do portal de periódicos da Capes desenvolvida pela *Clarivate Analytics* denominada *Cortellis Drug Discovery Intelligence - CDDI* (nova geração do portal *Integrity*), para buscar moléculas que tenham relação com as duas condições patológicas;
- Analisar os resultados obtidos e identificar as moléculas promissoras para o tratamento da COVID-19;
- Verificar a síntese das moléculas potenciais.

III. METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado em um levantamento bibliográfico sobre a relação entre COVID-19 e DMT2 nos seguintes bancos de dados: portal Periódicos Capes, PubMed e Google Acadêmico. Os principais termos-chave utilizados foram: *covid-19*, *diabetes mellitus*, *drugs*, *dpp-4-inhibitors*. A estratégia de pesquisa não se restringiu à data de publicação, visto que são trabalhos recentes referentes ao tema de estudo e os estudos selecionados tinham como idioma inglês e português.

A análise e discussão foram feitas em uma planilha no software Excel, em que foi criado um banco de dados para seleção prévia dos artigos de referência que atendessem aos objetivos do trabalho. Ao final desta busca, 15 documentos foram selecionados para compor o banco de dados deste trabalho.

III.1. Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI)

Para este estudo, um treinamento da Clarivate foi feito através da plataforma Webex by Cisco com duração de aproximadamente uma hora, no formato de webinar em encontro remoto que teve como título “Event Information: Web of Science & Integrity: Utilização integrada para análises e estudos em Life Sciences”. O treinamento apresentou aspectos importantes da busca integrada combinando os recursos dessas ferramentas para obter mais informações e análises e tornar mais fácil e simples o processo de evolução de uma possível descoberta. Tendo como base essas informações, primeiramente, em dispositivo pessoal, foi feito o acesso remoto via CAFE ao Portal de Periódicos da Capes, e em Acervo>Lista de Bases, a página da ferramenta Integrity (Clarivate Analytics) foi selecionada. Em First-time Users, selecionou-se Self-Register, que possibilitou o registro inicial das informações de conta e uso da ferramenta de busca. Depois de registrado, uma nova versão do Integrity denominada *Cortellis Drug Discovery Intelligence* (CDDI) foi utilizada.

A ferramenta CDDI possibilita uma grande variedade de caminhos para a busca de informações como, por exemplo, a busca por estruturas moleculares, síntese, alvos e genes, interações medicamentosas, dados de farmacologia experimental, modelos experimentais e estudos clínicos, farmacocinética, vias de metabolismo, literatura e patentes. A busca computacional foi baseada no seguinte caminho: *Advanced Search > Drugs&Biologics > Condition: Diabetes type 2 > AND > Condition: Infection, respiratory tract > AND > Mechanism of Action: Drugs Acting on Enzymes/Viral Proteins/Receptors > AND > Drug Type: Small Molecules (0 – 350 Da e maior que 350 – 500 Da)*. O tratamento dos dados se baseou no uso de pequenas moléculas, bem como se elas se encontram em fase clínica de estudo e no seu grupo terapêutico e alvo, de acordo com os objetivos do trabalho.

IV. DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

IV. 1. Relação entre COVID-19 e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2): Revisão Bibliográfica

O *Diabetes mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico definido por hiperglicemia constante que ocorre devido a deficiência na produção de insulina ou em sua ação, sendo possível também ocorrer em ambos os mecanismos.

Complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade são algumas complicações associadas à hiperglicemia persistente.⁶ As causas dos principais tipos de DM - genéticos, biológicos e ambientais – ainda não são completamente conhecidas e a sua classificação baseia-se em sua etiologia.

A Sociedade Brasileira de Diabetes classifica a etiologia da doença de acordo com o seu tipo: DM tipo 1A é comprovada por exames laboratoriais e ocorre a deficiência de insulina pela destruição autoimune das células β ; DM tipo 1B a deficiência de insulina é de natureza idiopática; DM tipo 2 é caracterizado pela perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina; DM gestacional, diagnosticada durante a gestação, apresenta a hiperglicemia em graus variados; e, por fim, os outros tipos de DM são Monogênicos (MODY), Diabetes neonatal e secundários às diferentes condições como, por exemplo, endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, infecções e medicamentos.

Diabetes mellitus tipo II (DMT2) possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental. DMT2 corresponde a 90-95% de todos os casos de DM e geralmente acomete indivíduos a partir da quarta década de vida. Trata-se de uma doença poligênica com forte herança familiar e cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DMT1, não apresenta indicadores específicos a doença. Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica.⁶

Dentre os fatores ambientais que contribuem para a ocorrência da doença estão hábitos alimentares e inatividade física, que favorecem a obesidade e destacam-se como os principais fatores de risco. O desenvolvimento da hiperglicemia, assim como sua manutenção, ocorre concomitantemente com hiperglucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Com menor frequência, pacientes com DMT2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). É pouco frequente que a cetoacidose diabética consista na manifestação inicial da doença.⁶

O diagnóstico laboratorial do DM é realizado por meio de três exames: (a) glicemia em jejum, sendo considerada normal abaixo de 100 mg/dL, pré-diabetes entre 100 e 125 mg/dL e diabetes com valor igual ou acima 126 mg/dL; (b) exame de glicemia de 2 (duas) horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose, sendo considerado normal abaixo de 140 mg/dL, pré-diabetes entre 140 e 199 e diabetes com valor igual ou acima de 200 mg/dL; (c) exame de hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que o valor abaixo de 5,7% é considerada normal, entre 5,7 e 6,4% é classificado como pré-diabetes e igual ou acima de 6,5% é considerado diabetes. Os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para cada um dos parâmetros descritos são os mesmos recomendados pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association - ADA*).⁶

As medidas a serem tomadas para prevenção não farmacológicas consistem em modificações da dieta alimentar e prática de atividade física constante, ou seja, mudança no estilo de vida.⁶

De acordo com Anghebem e colaboradores (2020), estima-se que mais de 460 milhões de pessoas no mundo apresentem DM independentemente do tipo e que o número de afetados deve aumentar 50% em vinte anos. O mesmo estudo aponta que a hiperglicemia crônica, característica do diabetes, em conjunto com outras alterações metabólicas nesta patologia coopera para alterações imunológicas e um ambiente inflamatório que favorece infecções severas e de difícil tratamento.³ Isto significa que pacientes com diabetes têm um risco geral maior de infecção decorrente de múltiplas perturbações da imunidade inata. Apesar da imunidade humoral parecer relativamente inalterada, as pessoas com diabetes têm fagocitose prejudicada por neutrófilos, macrófagos e monócitos, quimiotaxia de neutrófilos e atividade bactericida prejudicada, além da imunidade mediada por células também prejudicada.⁷

De acordo com a SBD, quando DMT2 é diagnosticado, além da orientação referente às mudanças no estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), é feita a prescrição de um agente antidiabético oral. A escolha do medicamento se baseia em aspectos como: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DMT2.⁶ Idealmente, o tratamento do DMT2 busca alcançar níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto viável, reduzindo sempre que possível o risco de hipoglicemia.⁶

Os medicamentos são conhecidos por reduzir a glicemia, a fim de mantê-la em níveis normais, sendo em jejum de valores menores que 100 mg/dL e pós-prandial de valores menores que 140 mg/dL.⁶ Dentre eles, os fármacos da classe sulfonilureias apresentam vantagens como a redução do risco de complicações microvasculares e a redução relativamente maior da HbA1C. As desvantagens incluem hipoglicemia e ganho ponderal, sendo que a clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra a retinopatia. Esses medicamentos têm o mecanismo de ação baseado no aumento da secreção de insulina.

Os fármacos da classe metiglinidas respondem pela redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida) e pela redução da variabilidade da glicose pós-prandial. No entanto, apresentam hipoglicemia e ganho ponderal discreto. Estes também atuam no aumento da secreção de insulina.

A classe das biguanidas apresentam redução relativamente maior da HbA1c, diminuição de eventos cardiovasculares, prevenção de DMT2, melhora do perfil lipídico e diminuição do peso. No entanto, traz desconforto abdominal, diarreia e náusea, deficiência de vitamina B12, risco de acidose láctica. O mecanismo de ação se baseia na redução da produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora de ação insulínica.

Os fármacos que atuam como inibidores de α -glicosidase têm como vantagens a prevenção do DMT2, a redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, rara hipoglicemia e diminuição dos eventos cardiovasculares. Porém, como desvantagens apresenta flatulência e diarreia, além de redução discreta da HbA1c. Atuam no mecanismo de retardo da absorção de carboidratos.

Os fármacos da classe glitazonas apresentam vantagens como a prevenção de DMT2, redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da gordura hepática, rara hipoglicemia, redução relativamente maior da HbA1c, redução dos triglicerídeos, porém as desvantagens incluem a retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas. O mecanismo de ação se fundamenta no aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina).

As gliptinas, também conhecidas como inibidores da DPP-4 atuam no aumento do nível de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon. Possuem vantagens como aumento da

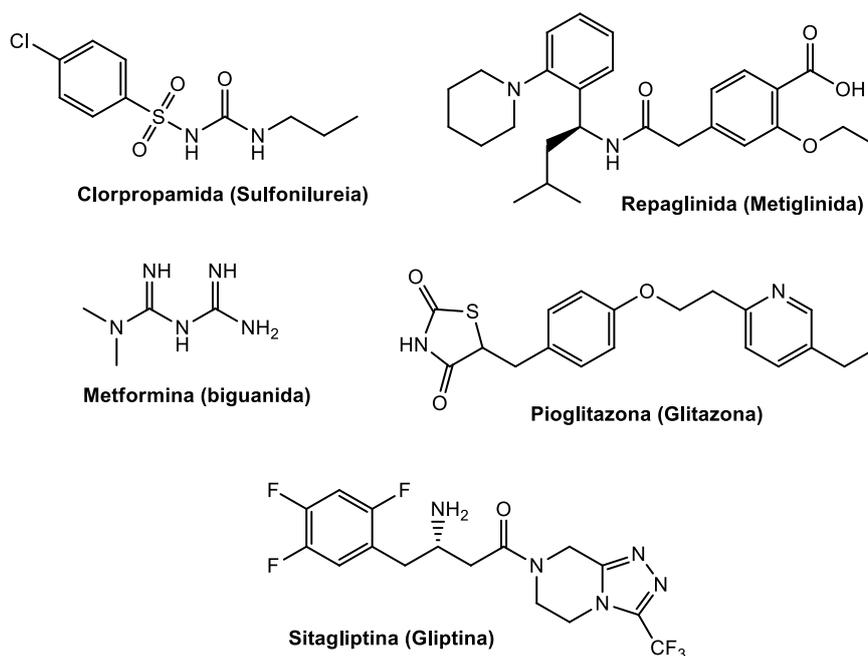
massa de células β em modelos animais, segurança e tolerabilidade, efeito neutro no peso corporal e rara hipoglicemia, no entanto, apresentam angioedema e urticária, possibilidade de pancreatite aguda e aumento das internações por insuficiência cardíaca.

O fármaco mimético e análogo do GLP-1 atua no aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e saciedade, apresenta vantagens como aumento de massa de células β em modelos animais, redução do peso, redução da pressão arterial sistólica, rara hipoglicemia, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular, porém induz hipoglicemia, náusea, vômitos e diarreia, aumento da frequência cardíaca e possibilidade de pancreatite aguda

Os fármacos antidiabéticos podem ser agrupados de acordo com seu mecanismo de ação: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das α -glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); além daqueles que exercem efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*gastric inhibitory polypeptide*), considerados peptídios insulíntrópicos dependentes de glicose.⁶ Os fármacos da classe gliptinas atuam como inibidores da enzima DPP-4, o bloqueio desta enzima reduz a degradação do GLP-1, aumentando assim a sua meia-vida e permitindo as principais ações, como liberação de insulina, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.⁶ A Figura 1 apresenta as estruturas químicas de fármacos das principais classes de compostos utilizados para o tratamento de DM2.

Diversos estudos epidemiológicos recentes mostram que pacientes diabéticos são considerados grupos de alto risco para doenças infecciosas, com maior risco de infecção pulmonar.⁸ Neste contexto, estudos também relatam que pacientes infectados com COVID-19 e que possuem diabetes são considerados de alto risco e são mais propensos a desenvolverem formas graves da doença, com maior possibilidade de morte.¹

Figura 1. Estruturas de fármacos para DMT2.



Fonte: Autoria própria

A doença COVID-19, com o desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, foi originada em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou para outras áreas em todo o mundo. Desde então, a doença atingiu proporções pandêmicas com mais de 570.000 mortes globalmente, em meados de julho de 2020. Desde o início do século, os coronavírus causaram três surtos principais. Em primeiro lugar, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) apareceu na província chinesa de Guangdong, em 2002. Este surto teve mais de 8.000 infecções em todo o mundo, com uma taxa de mortalidade de 10%.⁹

O SARS-CoV provavelmente passou de morcegos para humanos, civetas palmeira do Himalaia (*Paguma larvata*) ou cães-guaxinim (*Nyctereutes procyonoides*). Apenas uma década depois, o próximo surto de coronavírus a surgir em grande escala foi o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), em 2012.⁹ O MERS-CoV infectou menor número de pessoas do que o SARS-CoV, mas teve uma taxa de letalidade maior de 36%. As equipes de pesquisa logo descobriram outros coronavírus isolados filogeneticamente semelhantes às cepas virulentas de coronavírus humano SARS-CoV e MERS-CoV e alertaram sobre o alto risco de novos coronavírus entrarem na população humana.

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus apareceu em Wuhan, Província de Hubei, na China Central, que rapidamente apresentou transmissão entre humanos. O SARS-CoV-2 foi declarado pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. Em 6 de julho de 2020, ocorreram 11.565.541 infecções por SARS-CoV-2 no mundo, com 536.658 mortes.⁹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença do coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 que afeta pessoas de maneiras diferentes. A maioria das pessoas infectadas irá desenvolver a doença leve a moderada e se recuperará sem precisar de tratamento especial, sendo os principais sintomas febre, tosse, cansaço e perda de paladar ou olfato. Os sintomas graves incluem dificuldade em respirar ou falta de ar, dor no peito e perda de fala ou mobilidade. A manifestação dos sintomas leva, aproximadamente, de 5 a 6 dias a partir do momento em que o indivíduo é infectado com o vírus, no entanto, pode levar até 14 dias.¹⁰

Ainda segundo a OMS, os idosos e aqueles com condições médicas subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas ou câncer, são mais propensos a desenvolver a doença de forma grave. O vírus pode se espalhar em pequenas partículas expelidas pela pessoa infectada através da tosse, espirro ou fala. Por isso, a melhor maneira de prevenir e retardar a transmissão é usar máscara, lavar as mãos com água e sabão ou solução à base de álcool e manter o distanciamento físico, bem como escolher espaços abertos e ventilados. Além disso, a imunização é uma maneira eficaz de controlar os casos afetados pela doença.¹⁰

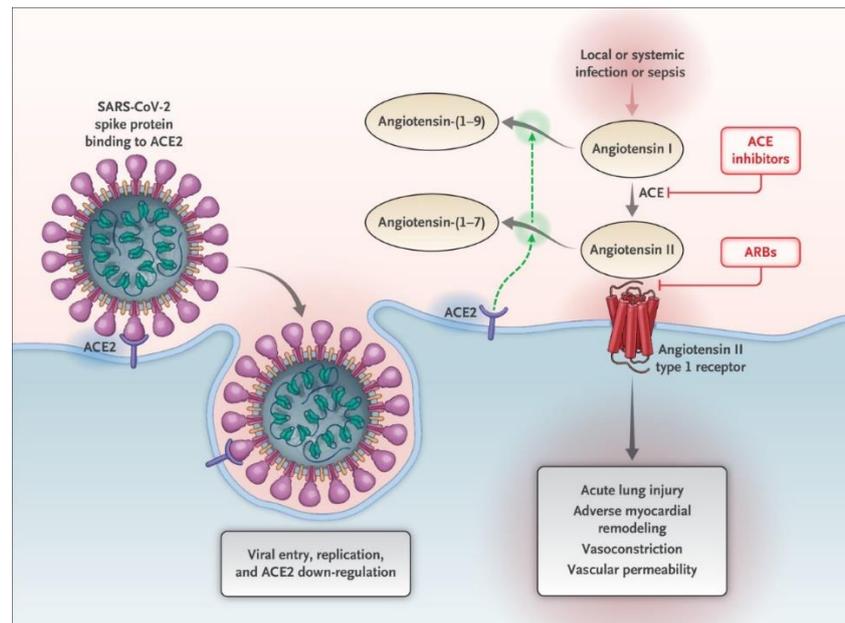
Ensaio clínicos estão sendo realizados, na testagem de potenciais alvos de terapia antiviral, como a inibição de enzimas virais responsáveis pela replicação do genoma ou bloqueio da entrada do vírus nas células humanas. Existem diferentes maneiras farmacológicas potenciais para combater o COVID-19: medicamentos de pequenas moléculas, terapias com interferon, vacinas, oligonucleotídeos, peptídeos e anticorpos monoclonais. Os medicamentos de combate a vírus dependem de seus mecanismos de ação: aqueles que agem em proteínas e enzimas virais atuando no bloqueio da replicação e síntese de RNA; aqueles que atuam nas proteínas estruturais virais, inibindo a automontagem ou impedindo a ligação do vírus à ACE2; aqueles que atuam nos fatores de virulência, facilitando o restabelecimento da

imunidade inata do hospedeiro; e os que atuam nas enzimas ou receptores humanos bloqueando a entrada viral.¹¹

O mecanismo de infecção depende da entrada do vírus nas células e o uso da maquinaria celular para replicação e produção de cópias que, posteriormente, irão infectar mais células. Os coronavírus SARS-CoV-1 e SARSCoV-2 entram nas células hospedeiras usando ACE2 como um receptor funcional. Esta enzima (ACE2) é expressa em células epiteliais alveolares (tipo 1 e tipo 2) e possui duas frações, sendo uma solúvel e uma ligada à membrana. A internalização do vírus ocorre por endocitose através de uma proteína chamada proteína S (*spike*), expressa no envelope do SARS-CoV-1 e do SARS-CoV-2 que contém uma região de ligação ao receptor que se liga com alta afinidade ao domínio extracelular de ACE2 causando a fusão de membrana.¹²

Na Figura 2 é mostrada a entrada inicial do SARS-CoV-2 nas células, em que após a endocitose do complexo viral, a superfície de ACE2 é ainda mais regulada negativamente, resultando em acúmulo de angiotensina II. O sistema renina-angiotensina (RAS) é uma elegante cascata de peptídeos vasoativos que orchestra processos-chave na fisiologia humana. O angiotensinogênio produzido no fígado é clivado pela renina em um decapeptídeo chamado angiotensina (Ang I), que por sua vez é convertido pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em um octapeptídeo (Ang II) que, agindo sobre o Receptor Ang tipo 1 (AT1-R), exerce efeitos vasoconstritores e oxidativos, e no nível pulmonar induz a contração do músculo liso brônquico, proliferação de fibroblastos, apoptose das células epiteliais alveolares e aumento da permeabilidade vascular.¹²

Figura 2. Interação entre SARS-CoV-2 e Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



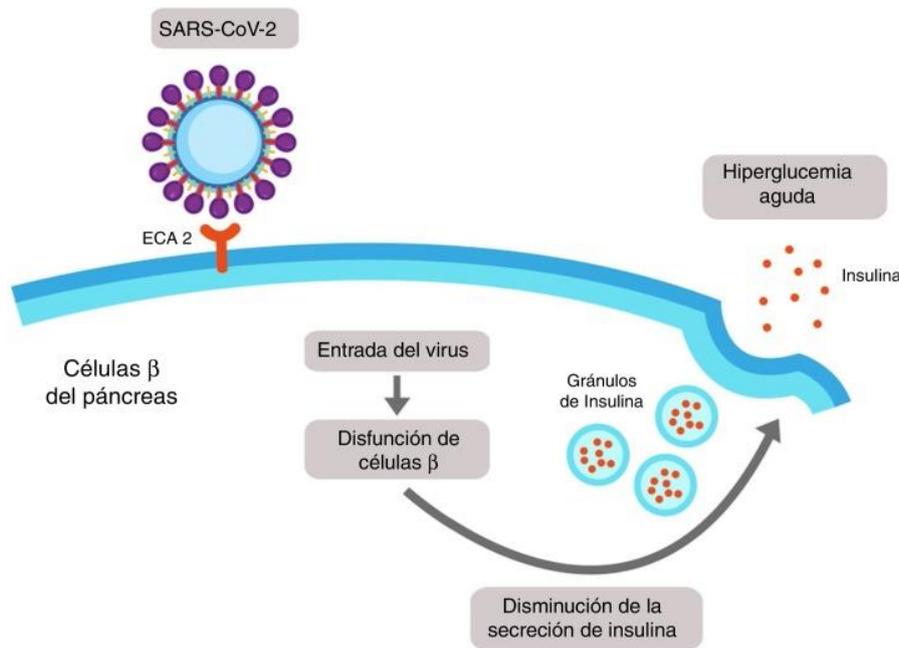
Fonte: Vaduganathan et al. (2020)¹⁷

Apenas 2 anos após sua identificação como a nova enzima dentro do sistema renina-angiotensina (RAS), em 2003 a ACE2 (enzima conversora de angiotensina-2) foi relatada como o receptor para SARS-CoV. No final de janeiro de 2020, Wan *et al* previram que ACE2 também é o receptor para SARS-CoV-2 comparando análises estruturais SARS-CoV anteriores de interações em nível atômico entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) e ACE2 com a sequência genética recém-liberada de SARS-CoV-2. Em seguida, Hoffmann *et al.* demonstraram experimentalmente que SARS-CoV-2 usa o receptor ACE2 para a entrada e uma serina protease transmembranar para a iniciação de SARS-CoV-2.⁹

Existem evidências de que múltiplos vírus como Coxsackie B, enterovírus, rubéola, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus da varicela zoster estão envolvidos no desenvolvimento de diabetes, ou seja, há evidência sorológica de infecção e isolamento de vírus do pâncreas de pacientes com diabetes de início recente.¹³

De fato, a expressão de ACE2 no pâncreas (principalmente nas células das ilhotas pancreáticas) é ainda maior do que nos pulmões, então é possível que o SARS-CoV-2 possa se ligar a este receptor e entrar nas células do pâncreas causando disfunção celular com hiperglicemia aguda, como mostrado na Figura 3.¹²

Figura 3. Entrada do SARS-CoV-2 ao domínio extracelular da ACE2 nas células pancreáticas.



Fonte: Lima-Martínez et al. (2020)¹²

O SARS-CoV-2 infecta o pâncreas através do ACE2, sendo altamente expresso ali quando comparado a outros órgãos, levando à lesão pancreática com consequente comprometimento da secreção de insulina e desenvolvimento de hiperglicemia mesmo em pacientes não diabéticos.¹³ Como consequência, a hiperglicemia pode ser um preditor direto do mau prognóstico da doença e do aumento do risco de morte.

De acordo Rohrborn *et al.*, a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é uma serinoprotease que cliva uma ampla variedade de substratos, incluindo os hormônios incretinas peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico (GIP), citocinas e fatores de crescimento. A DPP-4 pode ser encontrada como uma forma ligada à membrana ou ser liberada como uma forma solúvel (sDPP-4) que mantém sua atividade enzimática. O estudo considera que a sDPP-4 circulante pode promover a gravidade da COVID-19, relacionado a pacientes com DMT2.¹⁴ A glicoproteína transmembrana DPP-4 não é expressa apenas por células do sistema imunológico, mas também por células epiteliais e endoteliais da vasculatura sistêmica, pelas células endoteliais de vênulas e capilares, pelo rim, intestino delgado, pulmão, pâncreas, baço e coração, pelas células do músculo liso vascular e pelos monócitos e hepatócitos e é solúvel no plasma.⁵

Existe um estudo que mostra que o MERS-CoV envolve a DPP-4 como seu principal receptor.¹⁵ Evidências recentes sugerem que o SARS-CoV-2 se liga ao DPP-4 após entrar nas células das vias aéreas. A regulação positiva da DPP-4 está associada à idade avançada, diabetes, síndromes respiratórias ou problemas cardiovasculares, sendo essas as principais comorbidades responsáveis por agravar a COVID-19.¹⁶

Ainda sobre esse estudo de Noh *et al.*, os autores relatam que os inibidores de DPP-4 (*∇*DPP-4) têm efeitos benéficos para a COVID-19. Os *∇*DPP-4, da classe de compostos gliptinas, são fármacos antidiabéticos baseados no controle da homeostase da glicose através da inibição da atividade enzimática da DPP-4. Como citado acima, a DPP-4 cliva e inativa os hormônios incretinas GLP-1 e GIP, que respondem pela liberação da insulina pós-prandial. Desta forma, o *∇*DPP-4 prolonga a meia-vida das incretinas.¹⁴ Dada a alta taxa de mortalidade por COVID-19 entre pacientes diabéticos, o estudo relatou o efeito dos inibidores de DPP-4 e observaram a redução do risco de resultados adversos relacionados a pacientes diabéticos (DMT2) com COVID-19, como o caso da supressão da hiperinflamação pulmonar na lesão pulmonar aguda, através da redução significativa nos níveis de proteína C-reativa e procalcitonina no tratamento com sitagliptina de pacientes diabéticos internados com COVID-19.¹⁸

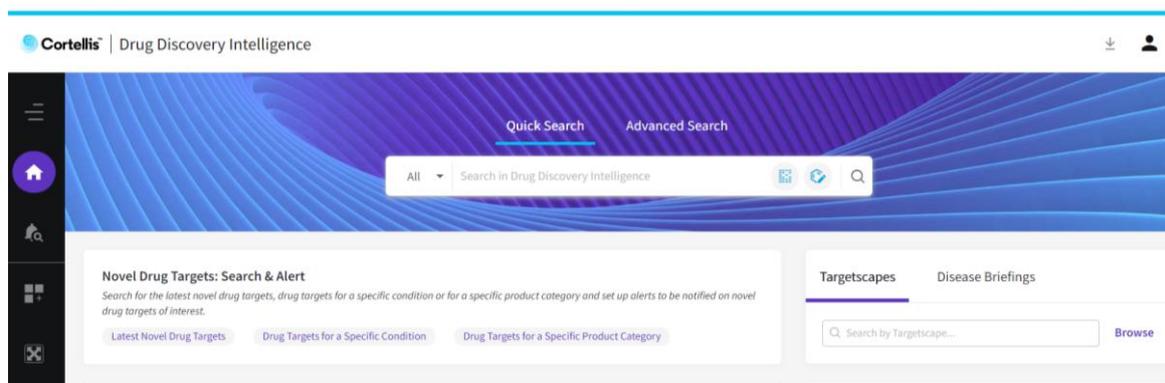
A modulação do sistema da DPP-4 pode ser uma das novas abordagens a serem empregadas para o tratamento farmacológico da COVID-19.⁵ Outras evidências científicas sustentam que o uso de inibidores de DPP-4 pode atuar antagonizando a inflamação das vias aéreas e que a inibição de DPP-4 por gliptinas pode antagonizar a virulência do SARS-CoV-2 e danos agudos e crônicos em múltiplos órgãos por meio de vários mecanismos aditivos que envolvem: (1) redução da superprodução de citocinas; (2) regulação negativa da atividade/função dos macrófagos; (3) aumento da atividade anti-inflamatória do GLP-1, particularmente naqueles pacientes idosos com COVID-19; (4) estimulação de efeitos anti-inflamatórios pulmonares diretos.⁵

IV. 2. Busca integrada de fármacos usando o CDDI e tratamento dos dados

De acordo com a pesquisa bibliográfica realizada, foi possível observar a relação entre a DMT2 e COVID-19, principalmente com a influência dos mecanismos

do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e da enzima DPP-4. Deste modo, o uso da ferramenta de busca computacional CDDI foi direcionado para estes tipos de mecanismos. A Figura 4 apresenta a interface da página do CDDI.

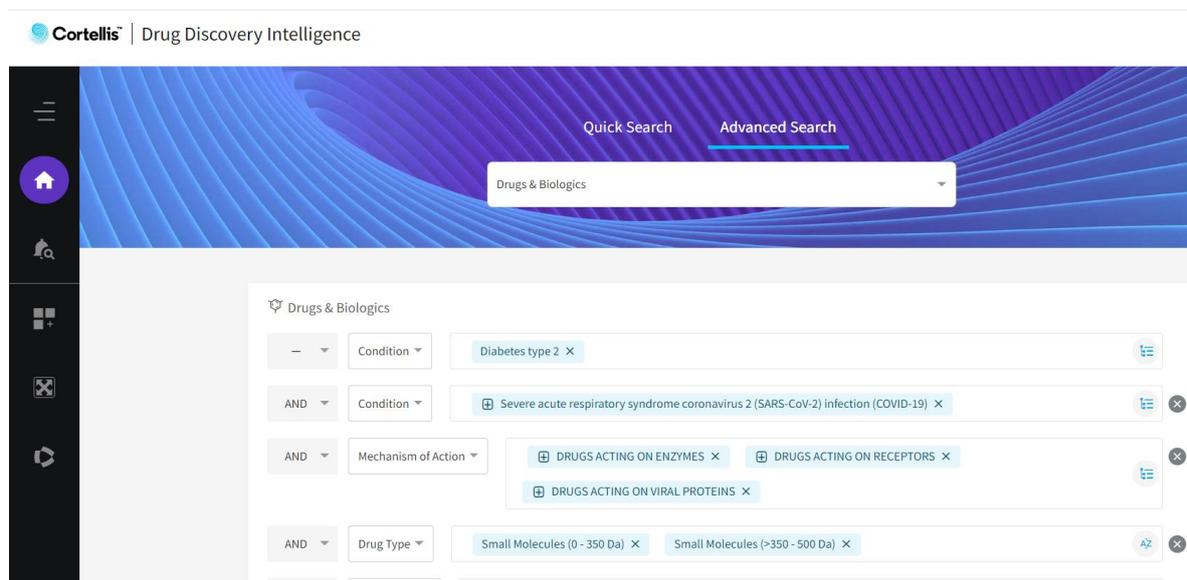
Figura 4. Interface da ferramenta computacional de busca de moléculas (CDDI).



Fonte: CDDI.

A metodologia de busca foi empregada aplicando filtros mais específicos relacionados aos objetivos do trabalho, conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5. Informações para a busca por moléculas de interesse no CDDI.



Fonte: CDDI.

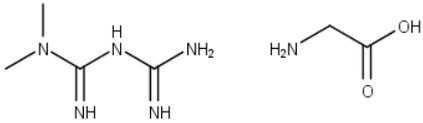
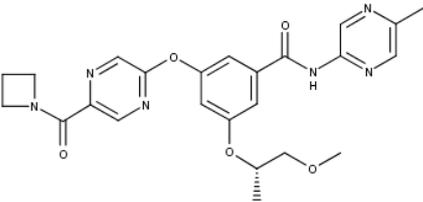
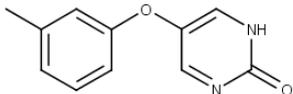
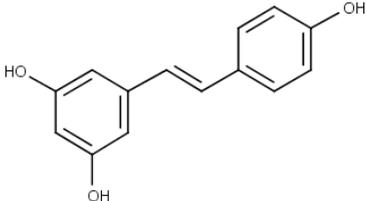
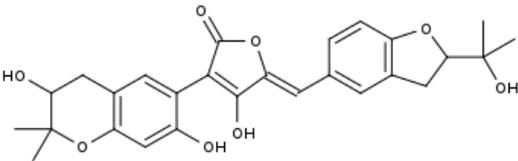
Considerando as condições patológicas DMT2 e COVID-19, os tipos de mecanismo de ação relacionados com os alvos biológicos e o tipo de molécula de interesse, a busca forneceu seis principais resultados de moléculas. A escolha por

pequenas moléculas (até 500 Da) está relacionada com o interesse sintético do grupo de pesquisa. O CDDI também possibilita identificar diversas características sobre as moléculas encontradas. Entre os resultados, foram selecionadas cinco moléculas mais diretamente relacionadas às doenças e que se encontram em estudo, quatro delas se encontram em fase clínica (Fase II) e uma molécula se encontra em fase inicial de estudo (testes biológicos).

Vale ressaltar que, de acordo com a descrição do Ministério da Saúde (RDC 251 de 07 de agosto de 1997), os estudos clínicos são divididos em quatro fases distintas, sendo a fase II um estudo terapêutico piloto que visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. Esses estudos são feitos com um número limitado (pequeno) de pessoas e estabelecem a dose-resposta e a eficácia do produto. Somente se os resultados forem promissores é que o produto seguirá para estudo clínico na fase III.¹⁹

As estruturas das moléculas, suas fases de estudo clínico e o grupos terapêuticos pertencentes aos fármacos estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados referentes à busca de fármacos na ferramenta CDDI.

Molécula	Estudo clínico	Grupo terapêutico
 <p>1. Glicinato de metformina</p>	Fase II	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Doenças Metabólicas e Diabetes tipo 2
 <p>2. AZD-1656</p>	Fase II	Coronavírus, Obesidade e Diabetes tipo 2
 <p>3. Tolimidona</p>	Fase II	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Úlcera, Esteatose Hepática e Diabetes tipo 1
 <p>4. Resveratrol</p>	Fase II	Doença de Alzheimer, Câncer, Vírus Herpes, Obesidade
 <p>5.</p>	Teste biológico	Doença de Alzheimer, Câncer, Coronavírus, Aterosclerose

A metformina é um fármaco comercializado para o tratamento de DM2, é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas. De acordo com o resultado do CDDI, o glicinato de metformina (1) foi administrado em pacientes com síndrome metabólica ou DM2, hospitalizados com COVID-19. O estudo está registrado no banco de dados de estudos clínicos, no entanto, não apresenta os resultados obtidos.²⁰ De acordo com Che *et. al*, um dos principais desafios do manejo de pacientes com COVID-19 com doença aguda e *Diabetes mellitus* é a ingestão oral reduzida, em que a dosagem de antidiabéticos orais usuais e/ou insulina pode ser ajustada para evitar hipoglicemia. Os efeitos da metformina sobre a infecção incluem a redução de citocinas inflamatórias devido ao seu potencial papel na imunomodulação. Estudos em animais mostraram expressão reduzida de citocinas pró-inflamatórias, associadas ao uso contínuo de metformina.²¹ De fato, o potente efeito anti-inflamatório de farmacoterapias diabéticas podem mitigar a gravidade da COVID-19.²² O CDDI não apresentou resultados para a busca de síntese do glicinato de metformina.

O AZD-1656 (2) é um ativador de glucoquinase (GK; hexoquinase 4) que demonstrou reduzir a glicose no sangue. Além disso, beneficia pacientes com COVID-19 por meio de seus efeitos na função imunológica, em que o medicamento demonstrou ativar a migração de células T reguladoras para locais de inflamação em experimentos pré-clínicos e essa migração para o tecido inflamado é crucial para sua função imunomoduladora. O AZD-1656 foi aplicado em pacientes diabéticos hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19, o estudo avaliou a eficácia do medicamento em 150 pacientes e a escala ordinal de 8 pontos para melhoria clínica da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi usada como metodologia padrão para medir os resultados dos pacientes.²³

De acordo com a pesquisa, a melhoria clínica foi avaliada nos dias 7, 14 e 21. Os resultados foram apresentados como a porcentagem de pacientes categorizados em cada classificação de gravidade em cada ponto de tempo na escala numérica de 8 pontos, em que varia de 0 a 8 (0 = sem sintomas, 8 = óbito).²³ A linha de base mostrou que a porcentagem maior estava entre a pontuação 4 (65%), em pacientes hospitalizados em oxigênio por máscara ou pronga nasal. No dia 7, com o tratamento com AZD1656, a maior porcentagem continuava na pontuação 4. Mudança foi percebida a partir do dia 14, em que 46,3% estavam classificados na categoria 2, em

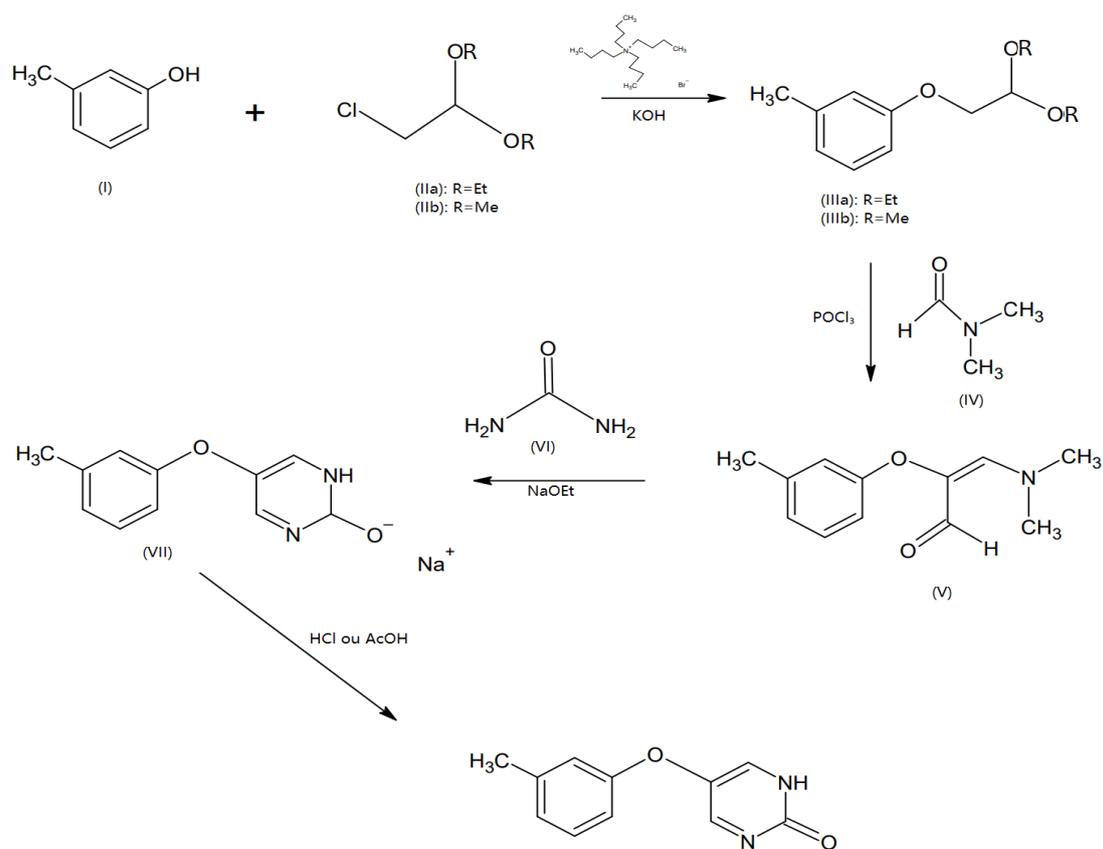
situação ambulatorial. O resultado persistiu no último dia 21, em que a porcentagem aumentou nessa mesma pontuação, indicando melhoria clínica.²³

Na busca de conteúdo relacionado ao AZD-1656, o CDDI não forneceu resultados para a síntese da molécula, mas apresentou o total de sete patentes, sendo quatro da farmacêutica AstraZeneca.

A tolimidona (**3**) é uma terapêutica que pode mitigar significativamente a ocorrência e a gravidade dos sintomas pulmonares no COVID-19 e outras doenças associadas a complicações pulmonares resultantes da tempestade de citocinas, incluindo sepse, de acordo com os estudos pré-clínicos em modelos animais. O CDDI coletou 4 possíveis estudos relacionados. O estudo planejado de fase II, reportado em BioWorld Science (2020-201), destina-se a recrutar 236 indivíduos que foram diagnosticados recentemente com COVID-19, que apresentam sintomas iniciais, mas não estão hospitalizados.²⁴ O outro estudo relacionado pelo CDDI reportou que se espera uma redução significativa do número de indivíduos com COVID-19 e da gravidade do desconforto respiratório, através da administração via oral da tolimidona em 428 indivíduos não hospitalizados, com diagnóstico recente de COVID-19. No entanto, nenhum deles apresentou resultados clínicos do medicamento.²⁵

O CDDI forneceu dois resultados relacionados à síntese da tolimidona (**3**). O resultado mais recente corresponde a uma patente de 2019, que descreve a síntese de tolimidona em grande escala. De acordo com o Esquema 1, a condensação de *m*-cresol (**I**) com 2-cloro-1,1-dietoxietano (**IIa**) ou 2-cloro-1,1-dimetoxietano (**IIb**) na presença de hidróxido de potássio (KOH) e do catalisador brometo de tetrabutylamônio (Bu₄NBr) produz os éteres correspondentes **IIIa** ou **IIIb**, que após a reação de Vilsmeier-Haack com dimetilformamida (**IV**) por meio de oxicloreto de fósforo (POCl₃) em clorofórmio (CHCl₃) a 68°C fornece o composto (*E*)-3-(dimetilamino)-2-(*m*-toliloxi)acrilaldeído (**V**). A ciclização do intermediário **V** com ureia (**VI**) utilizando etóxido de sódio (NaOEt) em etanol (EtOH) a 70°C fornece o sal de sódio de tolimidona (**VII**), que é então tratado com ácido clorídrico ou ácido acético a 60°C para fornecer a tolimidona alvo. A patente descreve que o método é adequado, pois é possível obter a tolimidona altamente pura em larga escala industrial usando catalisador brometo de tetrabutylamônio na primeira etapa e a recristalização em etanol do produto final.²⁶

Esquema 1. Síntese de tolimidona (3)

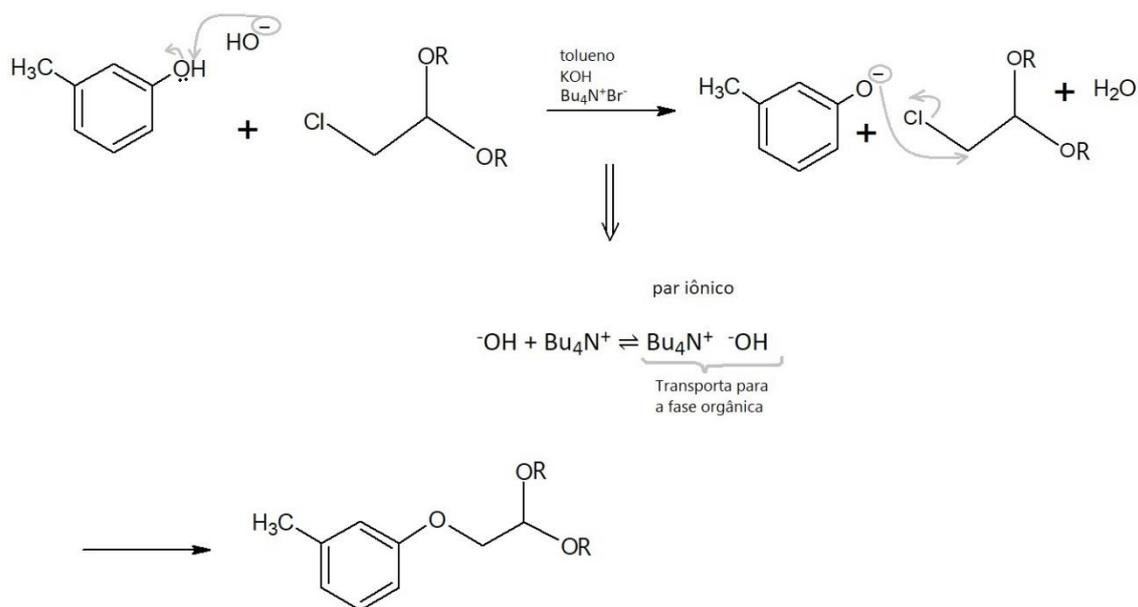


Fonte: Autoria própria

A primeira etapa da síntese envolve a reação de substituição nucleofílica empregando Catálise de Transferência de Fase (CTF). Esta reação é realizada em uma mistura bifásica (água + um solvente orgânico imiscível). A base hidróxido de potássio fica na camada aquosa e os outros reagentes ficam na camada orgânica. O sal de alquilamônio (brometo de tetrabutilamônio $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$) é necessário como catalisador de transferência de fase para permitir que hidróxido suficiente entre na camada orgânica para desprotonar a hidroxila fenólica.²⁷

O mecanismo da primeira etapa está mostrado no Esquema 2. A CTF compreende os seguintes passos: transporte do ânion reagente da fase aquosa para a orgânica pelo catalisador, reação do ânion com o substrato da fase orgânica e, finalmente, o transporte do ânion resultante para a fase aquosa via formação de par iônico com o cátion do catalisador.²⁸

Esquema 2. Mecanismo de reação da Etapa 1 de síntese da tolimidona.

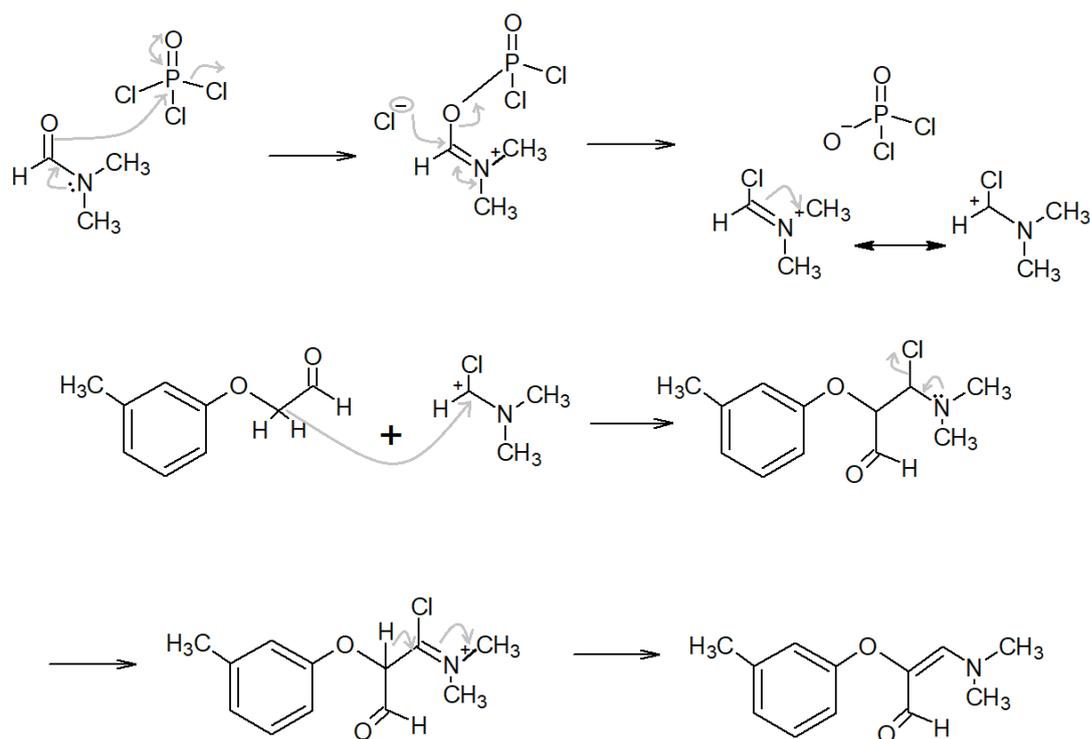


Fonte: Autoria própria

Existem várias vantagens para o sistema descrito sobre sistemas monofásicos, incluindo taxas de reação aprimoradas, temperaturas de reação mais baixas e a ausência de solventes anidros ou apróticos caros. Existem centenas de aplicações industriais de CTF para uma variedade de processos de síntese orgânica e as vantagens incluem a eliminação de solventes orgânicos e de reagentes perigosos e inconvenientes, alta reatividade e seletividade de espécies ativas, produtos de alto rendimento e pureza e, ainda, a simplicidade do procedimento, baixo custo de investimento, baixo consumo de energia e minimização de resíduos industriais.²⁹

O Esquema 3 mostra o mecanismo da reação de Vilsmeier-Haack, em que a dimetilformamida (DMF) reage com o POCl₃ formando um carbono eletrofílico na ausência de ácido forte ou ácido de Lewis. No primeiro momento, a amida reage com o POCl₃ e substitui o íon cloreto (Cl⁻), formando uma ligação forte entre os átomos de oxigênio e fósforo que, por sua vez, abstrai esse grupo da estrutura e forma o cátion imínio. Esse cátion reage com a estrutura formada na primeira etapa da reação para fornecer o produto V.

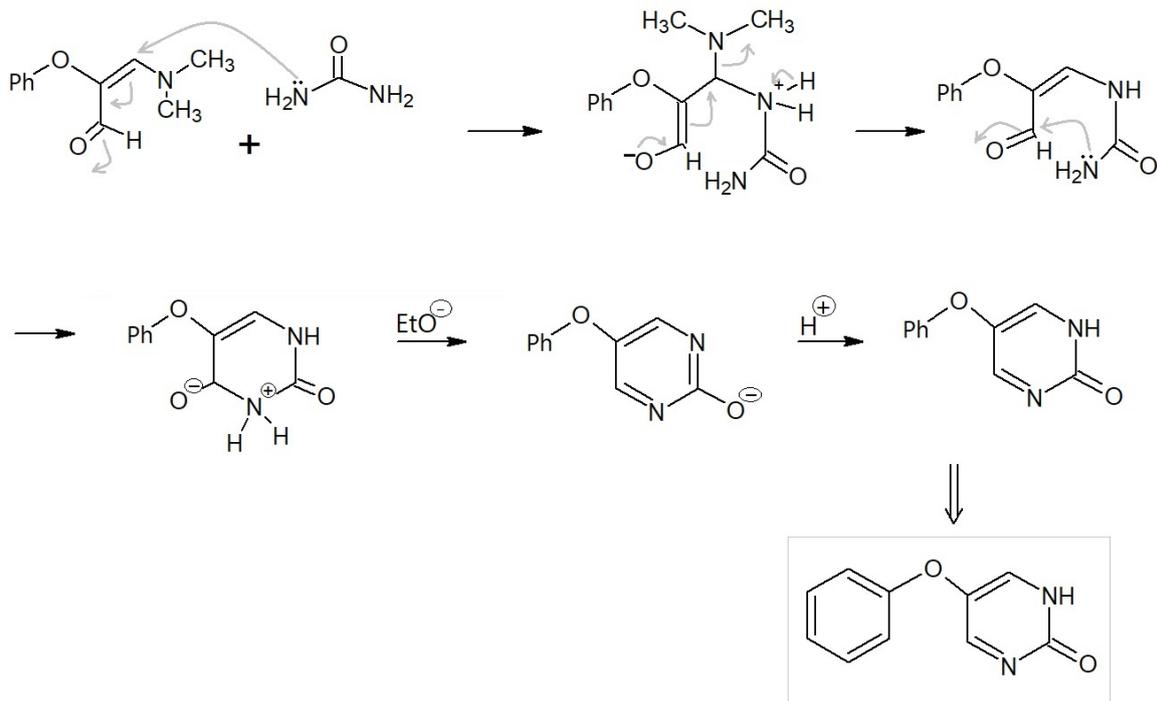
Esquema 3. Mecanismo de reação da Etapa 2 de síntese da tolimidona.



Fonte: Autoria própria

Na última etapa, o processo de ciclização do intermediário formado com ureia, utilizando etóxido de sódio (NaOEt) em etanol (EtOH) a 70°C fornece o sal de sódio de tolimidona. No Esquema 4, o grupo fenila foi substituído pela representação Ph para melhor visualização. De acordo com o mecanismo proposto, a ureia pode reagir com o produto formado na segunda etapa, ocorrendo liberação de dimetilamina e posterior ciclização. A presença de etóxido de sódio permite a formação do sal de tolimidona. A adição de ácido na etapa final origina o produto final.

Esquema 4. Mecanismo de reação da Etapa 3 de síntese da tolimidona.

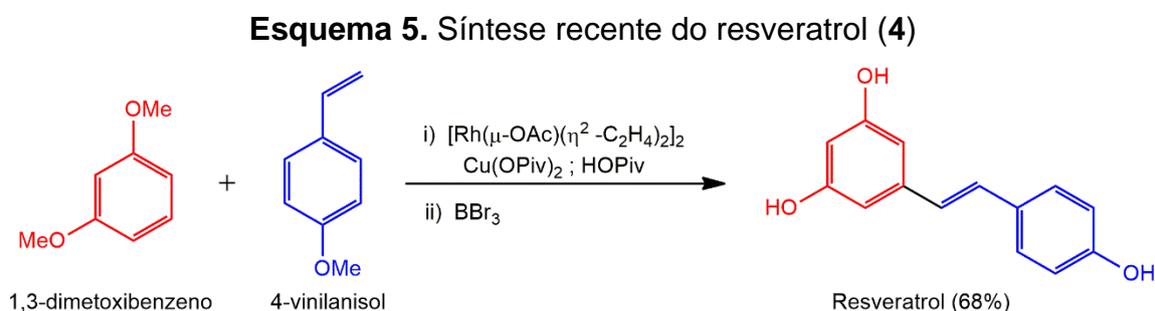


Fonte: Autoria própria

O Resveratrol (**4**) é um polifenol que tem propriedades antidiabéticas e existem evidências de que certos polifenóis têm o potencial de tratar a infecção viral, porém mais estudos precisam ser feitos para avaliar o potencial dos polifenóis para tratar COVID-19. Existem alguns estudos que mostraram que o resveratrol pode inibir a replicação de vírus respiratórios emergentes, especialmente o vírus MERS. Além disso, ele se mostra eficaz contra a inflamação e interrompe a atividade de fosfodiesterases (PDEs), que decompõe as moléculas de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc é conhecido por desempenhar um papel crucial na secreção de glicose e insulina. O aumento do AMPc intracelular promove vias de sinalização celular que aumentam a insulina e melhoram as funções das células β .³⁰ Segundo o mesmo estudo, compostos obtidos naturalmente à base de plantas, como resveratrol, curcumina, catequina, procianidinas, teaflavina, além de fármacos já existentes como metformina e inibidores de DPP-4, que afetam a ligação do vírus aos receptores do hospedeiro e afetam as interações moleculares necessárias para a replicação e liberação do vírus, são os potenciais candidatos que podem ser testados para o tratamento de COVID-19. No entanto, há a necessidade de realizar extensos

experimentos para testar o potencial destas moléculas no tratamento da COVID-19 e da síndrome pós-coronavírus.³⁰ O resultado do CDDI não relatou testes clínicos a serem realizados que abrangem essas duas doenças.

O resveratrol (**4**) é um antioxidante conhecido e apresentou o maior número de resultados no CDDI relacionados à síntese orgânica (31 resultados). A análise dos resultados mostrou que ocorreram avanços em estratégias sintéticas para a obtenção do resveratrol. O trabalho mais recente (2020) descreve a síntese do resveratrol em duas etapas, empregando alcenilação aeróbica de arenos catalisada por ródio via ativação de ligação C-H (Esquema 2). O mecanismo proposto é um ciclo catalítico para alcenilação oxidativa de areno para produzir estilbeno e derivados de estilbeno.³¹

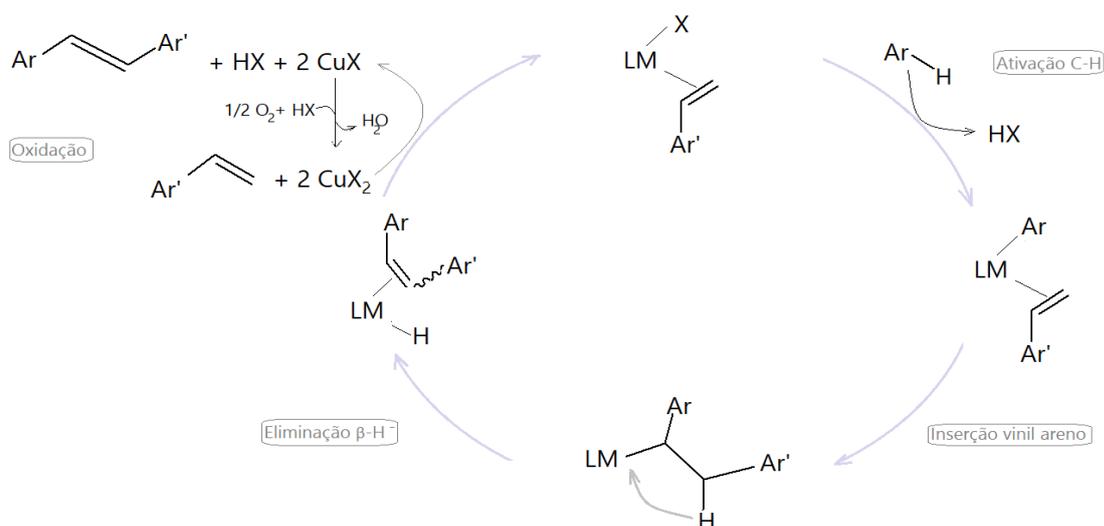


Fonte: Adaptado de Jia et al. (2020)³¹

O ciclo catalítico proposto pelo estudo é mostrado no Esquema 6, em que na presença de catalisador de ródio, arenos e estirenos formam produtos de estilbenos por meio da ativação da ligação C-H mediada por Rh, seguida de inserção do vinil areno, eliminação β-hidreto e regeneração do catalisador por oxidante de cobre II em grupos aromáticos.

Como citado no estudo, a introdução de arenos e olefinas em processos de formação de ligação C-C através da quebra de ligação C-H (em vez de ativação de ligação C-halogênio, por exemplo) oferece vantagens potenciais, visto que as rotas sintéticas para estilbenos que apresentam acoplamento cruzado de arenos e estirenos frequentemente exigem que os substratos sejam ativados com um grupo funcional, resultando em síntese de substrato multietapas indesejável e subprodutos da síntese de estilbeno.³¹

Esquema 6. Ciclo catalítico proposto para síntese do resveratrol.



Fonte: Adaptado de Jia et al. (2020)³¹

A última molécula (**5**) citada no resultado do CDDI corresponde a um derivado de butenolida e não reporta nenhum teste clínico, visto que se encontra na fase de testes biológicos. A molécula em estudo possui efeito antivírus e anti-inflamatório e possui ampla perspectiva de aplicação na medicina para o tratamento de novas pneumonias coronarianas. Os resultados preliminares são promissores, pois mostram que o derivado de butenolida tem atividade inibitória no SARS-CoV-2Mpro e pode inibir a ativação de um processo de inflamação.³²

Com relação à molécula **5**, o CDDI mostrou apenas uma patente de 2022 como fonte de informações. A molécula **5** foi isolada a partir de cultura do fungo *Cladosporium sp* e não apresenta sua síntese. Com base no potencial biológico da molécula e a possível necessidade de quantidades suficientes para a investigação, seria interessante uma proposta sintética para tal molécula ou outros derivados do esqueleto estrutural de butenolida.

V. CONCLUSÕES

A partir deste trabalho, fica evidente a relação existente entre *Diabetes mellitus* e a COVID-19, principalmente pelo fato de o organismo estar suscetível a infecções no geral, já que, além do comprometimento do sistema imunológico, a presença de citocinas pró-inflamatórias pioram o quadro clínico de pacientes diabéticos com COVID-19. Os fármacos antidiabéticos atuais estão agrupados de acordo com seu mecanismo de ação, que vai desde a incrementação da secreção pancreática de insulina até o aumento de efeito incretínico através de hormônios específicos. Os ensaios clínicos feitos como terapia antiviral baseiam-se na inibição de enzimas virais responsáveis pela replicação do genoma ou bloqueio da entrada do vírus nas células humanas, através de enzimas ou receptores humanos.

Possíveis moléculas para *Diabetes mellitus* podem ser efetivas para COVID-19, visto que as moléculas propostas por esse trabalho agem na redução de citocinas inflamatórias, redução de glicose no sangue e inibição da replicação de vírus respiratórios. Especialmente, os inibidores de DPP-4, que já são usados por diabéticos, demonstraram ter ação na supressão da hiperinflamação pulmonar na lesão pulmonar aguda e redução de agentes inflamatórios. Outras evidências científicas sustentam que uso de inibidores de DPP-4 pode atuar antagonizando a inflamação das vias aéreas e que a inibição de DPP-4 por gliptinas pode antagonizar a virulência do SARS-CoV-2 e danos agudos e crônicos em múltiplos órgãos por meio de vários mecanismos.

Assim, o planejamento de novos inibidores de DPP-4 sintetizados pelo grupo de pesquisa podem apresentar resultados positivos para COVID-19. Por fim, resultados obtidos através da ferramenta computacional CDDI antecedem todo o processo de elaboração do fármaco e auxiliam em identificar moléculas que seriam interessantes propor a síntese ou, ainda, melhorar a síntese já existente em termos de procedimentos mais verdes, em perspectivas futuras.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ GUO W., LI M., DONG Y., ZHOU H, ZHANG Z., TIAN C., QIN R., WANG H., SHEN Y., DU K., ZHAO L., FAN H., LUO S., HU D., Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metab Res Rev.**, Wuhan, 2, p. 1-9, 25 mar. 2020.
- ² BOUHANICK B., CRACOWSKI J. L, FAILLIEC J. L. Diabetes and COVID-19. **Elsevier**, France, ano 75, p. 327-333, 15 maio 2020.
- ³ ANGHEBEM M. I., REGO F. G. M., PICHETH G., COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **RBAC**, 2, p. 154-159, 28 jul. 2020.
- ⁴ ELEMAM, N. M., HASSWAN, H., ALJAIBEJI, H. and SULAIMAN, N. Circulating Soluble ACE2 and Upstream microRNA Expressions in Serum of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, 22, p. 1 -14. 17 mai. 2021.
- ⁵ SOLERTE S. B., SABATINO A. D., GALLI M., FIORINA P., Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. **Springer: Acta Diabetologica**, [s. l.], v. 57, p. 779–783, 18 abr. 2020.
- ⁶ FORTI A.C., PIRES A. C., PITTITO B. A., GERCHMAN F., OLIVEIRA J. E. P., ZAJDENVERG L., KRAKAUER M., FOSS-FREITAS M. C., PINTO M. S., RADUAN R. A., ZAGURY R., VIVOLO S. R. G. F., VENCIO S., LOTTENBERG S. A, SBD (Brasil). Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**, [S. l.]: Clannad, 2019.
- ⁷ MA, R. C. W. and HOLT R. I. G, COVID-19 and diabetes. **Diabetic Medicine**. [S. l.: s. n.], cap. Editorial, p. 723-725, 2020.
- ⁸ WANG W., LU J., GU W., ZHANG Y., LIU J., NING G. Care for diabetes with COVID-19: advice from China. **Journal of Diabetes**. 12(5), 417-419, 13 abr. 2020.
- ⁹ DAVIDSON, A. M., WYSOCKI J., BATLLE D., Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor. **Hypertension**, Chicago, p. 1-9, 10 nov. 2020.
- ¹⁰ WORLD Health Organization. *In: Coronavirus disease (COVID-19)*: WHO, 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. Acesso em: 31 maio 2022.
- ¹¹ ITA K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. **Elsevier**, p. 15-24, 8 set. 2020.

- ¹²LIMA-MARTÍNEZ M. M., BOADA C. C., MADERA-SILVA M. D., MARÍN W., CONTRERAS M., COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis**, p. 151-157, 5 out. 2020.
- ¹³ MICHALAKIS K., ILIAS I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. **World Journal of Diabetes (WJD)**, 12(5): 642-650, 13 maio 2021.
- ¹⁴ VALENCIA I., PEIRÓ C., LORENZO Ó., SÁNCHEZ-FERRER C. F., ECKEL J., ROMACHO T., DPP4 and ACE2 in Diabetes and COVID-19: Therapeutic Targets for Cardiovascular Complications?, **Frontiers in Pharmacology**, 11 (1), p. 1-14, 7 ago. 2020.
- ¹⁵ LI Y., ZHAN Z., YANG L., LIAN X., XIE Y., LI S., XIN S., CAO P., LU J. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. **IScience**, [s. l.], 23, p. 1-6, 26 jun. 2020.
- ¹⁶ NOH Y., OH I. S., JEONG H. E., FILION K. B., YU O. H. Y., SHIN J. Y., Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19–Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 44, p. 64-66, 9 abr. 2021.
- ¹⁷ VADUGANATHAN M., VARDENY O., MICHEL T., MCMURRAY J. J. V., PFEFFER M. A., SOLOMON S. D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19, **The New England Journal of Medicine**, 2, p. 1-7, 2020.
- ¹⁸ PATOULIAS D., DOUMAS M. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and COVID-19-Related Deaths among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Endocrinology and metabolism**. 2, 904-908, 8 jun. 2021.
- ¹⁹ Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC). Quais as fases de uma pesquisa clínica? Disponível em: <https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>. Acesso em: 01 ago. 2022.
- ²⁰ U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (Estados Unidos). Glicinato de metformina em pacientes com EM ou DM2, hospitalizados com COVID-19 e SARS Secundária a SARS-CoV-2 (DMMETCOV19). In: **ClinicalTrials.gov**. Estados Unidos, 8 abr. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04626089>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- ²¹ CHEE Y. J., TAN S. K., YEOH E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 11, n. 5, p. 1104-1114, 5 set. 2020.
- ²² AL-KURAI SHY H. M., AL-GAREEB A. I., ALBLIHED M., GUERREIRO S. G., CRUZ-MARTINS N., BATIHA G. E. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes

Mellitus. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, n. 644095, p. 1-13, 20 maio 2021.

²³ U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (Estados Unidos). AZD1656 em pacientes diabéticos hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19 (ARCADIA). *In: ClinicalTrials.gov*. Estados Unidos, 25 abr. 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04516759>. Acesso em: 01 ago. 2022.

²⁴ Biopharma Intelligence BioWorld. FDA libera IND para teste de fase II da tolimidona de Melior para COVID-19. **Clarivate**, 10 mar. 2021. Disponível em: <https://clarivate.com/products/biopharma/bioworld/>. Acesso em: 01 ago. 2022.

²⁵ Biopharma Intelligence BioWorld. Grant apoia a avaliação de Melior de tolimidona para COVID-19. **Clarivate**, 16 set. 2020. Disponível em: <https://clarivate.com/products/biopharma/bioworld/>. Acesso em: 01 ago. 2022.

²⁶ LEE, Kwang Ok *et al.* **Method for preparing tolimidone on large scale**. Depositante: Bukwang Pharmaceutical CO., LTD. Procurador: Hansung Intellectual Property. WO 2019/139185 A1. Depósito: 11 jan. 2018. Concessão: 18 jul. 2019

²⁷ CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2012.

²⁸ LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de Transferência de Fase. **Química Nova**, n. 23(5), p. 642-652, 30 mar. 2000.

²⁹ ABDEL-MALEK, H. A.; EWIES, E. F. Phase-Transfer Catalysis in Organic Syntheses. **Global Journal of Current Research**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 1 maio 2014.

³⁰ CHAWLA U., KASHYAP M. K., HUSAIN A. Aging and diabetes drive the COVID-19 forwards; unveiling nature and existing therapies for the treatment. **Molecular and Cellular Biochemistry**, n. 476, p. 3911–3922, 24 jun. 2021.

³¹ JIA X., FRYE L. I., ZHU W., GU S., GUNNOE T. B. Synthesis of stilbenes by rhodium-catalyzed aerobic alkenylation of arenes via C-H activation. **JACS | Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], 23, v. 142, p. 10534-10543, 10 abr. 2020.

³² XIAO W. *et al.* **Derivado de buteno lactona e sua aplicação e uma composição farmacêutica**. Depositante: Universidade de Yunnan (Kunming China). CN113880820. Depósito: 08 nov. 2021. Última atualização: 12 mar. 2022.