

Os Heterociclos do Contexto da COVID-19 (Parte 1): Uma Revisão com Destaques da Pandemia

The Heterocycles in the Context of COVID-19 (Part 1): a Review with Highlights of the Pandemic

Rosália Andrighetto,^{a,*} Vanessa Griebeler Sebastiani^b

^a Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Cerro Largo, CEP 97900-000, Cerro Largo-RS, Brasil.

^b Escola Estadual de Educação Básica Eugênio Frantz, CEP 97900-000, Cerro Largo-RS, Brasil.

*E-mail: rosalia.andrighetto@uffs.edu.br

Recebido em: 17 de Maio de 2021

Aceito em: 16 de Setembro de 2021

Publicado online: 17 de Março de 2022

This article is a mirror of the initial clippings of a project junior scientific initiation project and aims to make available a scientific text, in Portuguese language, built in the light of the main highlights that brought the chloroquine and hydroxychloroquine into the spotlight of the current pandemic context. In view of this context, the objective of this article, of an eminently theoretical nature, is to contribute to the delimitation of fundamental concepts in the field of organic chemistry. The methodology adopted for this descriptive and exploratory research, with a qualitative approach, consisted of systematically reviewing the literature, using indexed databases, to contextualize factual points about the historical origin (natural and synthetic) and the pharmacological properties of heterocycles correlated to the theme of COVID-19 pandemic. We approach concepts and structural chemical formulas that support the area of organic chemistry and, more specifically, heterocyclic chemistry. And, through this compilation, we present a way of quick access to the recent information anchored in journals of national and international impact.

Keywords: Chloroquine; hydroxycloquine; heterocyclic chemistry; COVID-19; PIBIC-EM.

1. Introdução

Água tônica de quinino, conforme definido no artigo 25 do Regulamento aprovado pelo Decreto n° 6.781 (p. 9), refere-se ao “refrigerante que contiver, obrigatoriamente, de três a sete miligramas de quinino ou seus sais, expresso em quinino anidro, por cem mililitros de bebida”.¹ Talvez não nesses pormenores da legislação, mas esse fato (a presença da *tal* substância química quinina nessa bebida) circulou freneticamente nos meios midiáticos durante os primeiros meses do ano de 2020. Ano esse marcado pela pandemia da doença causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2, inicialmente 2019-nCoV), a COVID-19.

A COVID-19 (doença sem precedentes) é uma infecção viral de rápida disseminação que pode causar a morte induzida por pneumonia (cerca de 2,5 % dos indivíduos infectados).² De modo que a pandemia da COVID-19 representa uma séria ameaça à saúde pública global e às economias locais e, por isso, atraiu rapidamente considerável atenção de pesquisadores em todo o mundo. Já nos primeiros meses após a COVID-19 ter sido declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020, foram publicados diversos estudos que analisaram o emprego da cloroquina (CQ) e da hidroxycloquina (HCQ) – sendo esses heterociclos derivados análogos da quinina (Q), assim como o uso de vários outros medicamentos. Com resultados preliminares, alguns artigos indicaram enquanto outros refutaram o potencial uso dessas substâncias na terapia medicamentosa para a profilaxia ou tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

Uma vez que esses derivados quinolínicos são conhecidos há muitos anos e estiveram envolvidos na polêmica discussão em torno do enfrentamento da pandemia da COVID-19, é importante estar a par das informações disponíveis sobre os efeitos desses fármacos nas infecções virais, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), que afligem a humanidade na era da globalização.

Neste contexto de divergências, esta pesquisa descritiva e exploratória, de abordagem qualitativa, recorreu à exploração de aspectos da química orgânica para desmistificar possíveis questões concernentes ao debate que virou questão nacional. Assim, tendo-se primado pela integração entre os conteúdos escolares e aspectos históricos, por meio de um percurso metodológico fundamentado no acompanhamento das recentes publicações em periódicos de impacto nacional e internacional, compilamos esta breve revisão da literatura científica que trata das origens (natural e/ou sintética), das estruturas moleculares químicas e das potenciais

aplicações farmacológicas desses compostos quinolínicos, contrapondo com a polêmica dos fármacos CQ e HCQ nos holofotes da pandemia.

Portanto, sem o intuito de julgar as práticas dos cientistas que estiveram à frente das pesquisas que envolveram os princípios ativos CQ e HCQ, as quais suscitaram divergências entre a comunidade (acadêmica e leiga), para contrapor dados e fundamentar a apresentação das seções subsequentes, levantamos como questão desencadeadora a pertinente comparação de suas estruturas moleculares químicas e propriedades farmacológicas, inserindo discussões que possam desvelar aos leitores os aspectos das atuais construções discursivas da comunicação científica.

2. Objetivos

Nossos objetivos consistiram em revisar a literatura para reunir e compartilhar informações acerca da trajetória da Q ao longo dos séculos e descrever fatos históricos (de velhos fármacos – CQ e HCQ) e atualizados (em um novo cenário – o da pandemia da COVID-19), para elaborar um conjunto de conhecimentos que, no âmbito da ciência, auxiliem-nos na compreensão desta realidade contemporânea.

3. Metodologia

Amparando-se em uma abordagem metodológica de cunho qualitativo,³ ao aproximar-se da realidade contemporânea e pontuar as moléculas químicas que estão marcando a nossa história, para resgatar laços históricos-científicos, esta pesquisa secundária (descritiva e exploratória) imergiu no universo da literatura que trata da evolução histórica acerca da obtenção (natural e sintética) da Q e de seus sucedâneos (a CQ e a HCQ), dos seus usos medicinais (popular e/ou científico) e dos atuais resultados e expectativas científicas frente ao emprego desses derivados quinolínicos no enfrentamento da pandemia da COVID-19.

Tendo-se partindo da incitante questão que envolveu o interesse dos cientistas nos princípios ativos CQ e HCQ, a concepção, a organização e a execução do projeto de iniciação científica júnior (IC-Jr), do qual, em seus recortes, resulta este artigo, foram norteadas pela problematização cerne desta pesquisa: quais são os vínculos (históricos e científicos) que envolvem as moléculas da Q, da CQ e da HCQ e as trouxeram para os holofotes do contexto pandêmico da COVID-19? Para suscitar os caminhos para tal compreensão, explorou-se o contexto histórico e levantou-se dados das publicações decorrentes da pandemia da COVID-19, enquanto temática geradora e fio condutor, para construir um texto profícuo aos distintos leitores em potencial, intencionando-se dar uma contribuição didática a temas atuais e compartilhar esclarecimentos do ponto de vista do conhecimento científico químico.

De antemão, antecipamos que, em resposta a essa problematização inicial, os caminhos primários da investigação conduziram os nossos olhares para a química de heterociclos, aqui exemplificada pela classe das quinolinas, e, mais especificamente, pela exploração das moléculas de Q, CQ e HCQ. Optou-se por enfatizar os aspectos estruturais dessa classe de compostos em virtude do impacto decorrente da postagem de um vídeo[#] (originalmente publicado no Facebook, no mês de abril de 2020, e, posteriormente, apagado) e da conseqüente repercussão gerada por meio de inúmeros compartilhamentos feitos por diversos perfis nas redes sociais. Nesse vídeo foi afirmado que o quinino, uma das substâncias presentes na água tônica, é a “base” da CQ e que, por esse motivo, a bebida poderia ser utilizada contra a COVID-19. Tal questão foi a desencadeadora de uma série de indagações secundárias, como: *i*) o que representam a Q, a CQ e a HCQ? *ii*) o que elas (não) são? *iii*) o que elas têm em comum? *iv*) qual a relação delas com a água tônica? *v*) porque a CQ e a HCQ foram inicialmente pensadas como medicamentos para o combate da COVID-19? Para encontrar e tecer os fios esclarecedores desses questionamentos e, em contrapartida, desmitificar possíveis correlações errôneas, buscou-se na literatura os pontos-chaves (históricos e científicos) acerca dos descritores quinina, cloroquina, hidroxicloroquina (pré-pandemia da COVID-19) e das suas relações com as pesquisas atuais (pós estabelecimento do cenário pandêmico da COVID-19) como critérios de investigação.

Para a exploração da miscelânea de informações veiculadas e o confronto científico, a estratégia inicial de pesquisa consistiu, inicialmente, no acompanhamento e levantamento informais de questões vinculadas à temática da pandemia da COVID-19 e suas facetas (em um olhar panorâmico por meio do universo midiático e das redes sociais) e, posteriormente, procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura em plataformas digitais de divulgação científica (nacionais e internacionais). Para a coleta de dados utilizou-se como critério a presença dos descritores – quinina, cloroquina, hidroxicloroquina e/ou COVID-19 – em artigos científicos (resumo, título e/ou texto) extraídos de bases de dados indexadas. Especificamente, para as análises estruturais bi- e tridimensional (2D e 3D) das moléculas orgânicas e ilustração de suas funções orgânicas foi utilizado o software ChemDraw®.

O presente texto foi então construído por meio da inquirição quanto à história de obtenção (natural e/ou sintética) dos principais descritores que consistem nas substâncias Q, CQ e HCQ, a partir da exploração do universo de conceitos e fórmulas estruturais químicas a elas associadas, bem como quanto às especulações e aos principais avanços nas pesquisas científicas.

Como resultado do percurso metodológico, apresentamos esta revisão teórica que simboliza a síntese de informações e dados extraídos de fontes primárias, com abordagens desde as primeiras descobertas pelo uso popular e científico até o presente momento pandêmico. E, neste artigo, ressaltamos

as expectativas a partir do que a ciência já confirmou sobre o uso das substâncias CQ e HCQ contra o SARS-CoV-2 no combate à COVID-19.

4. Revisão da Literatura

Considerando que, no desenvolvimento de medicamentos e terapias, os pesquisadores primeiro encontram uma molécula com potencial atividade terapêutica contra um determinado alvo e, em seguida, otimizam a sua estrutura e validam a sua função por meio de experimentos *in vitro* seguidos por experimentos *in vivo*, em animais e ensaios clínicos, investigamos a literatura para compreender como que se chegou aos nomes dos princípios ativos CQ e HCQ, mais comumente conhecidos como medicamentos antimaláricos, como possíveis fármacos indicados ao combate da COVID-19.

Descrevemos a seguir uma breve contextualização, na qual compilamos os pontos-chaves que conduziram aos fatos históricos, dando ênfase aos conhecimentos pré- e pós-estabelecimento do cenário pandêmico. Nos textos e ilustrações das subseções 4.1 a 4.4 são abordados alguns dos conhecimentos da comunidade científica antes da pandemia (até 2019), enquanto nas subseções 4.5 e 4.6 são ressaltados alguns dos conhecimentos em construção e já construídos pela comunidade científica em meio a pandemia. E, para (não) finalizar as nossas discussões, em um artigo subsequente, definido como “parte 2”, compartilhamos um breve relato da nossa experiência frente ao emprego desta temática em um percurso investigativo junto aos estudantes do Ensino Médio.

4.1. Os heterociclos: contextualização conceitual

A química heterocíclica é a área da química orgânica que aborda a síntese, as propriedades e as aplicações de compostos heterocíclicos. Por sua vez, são definidos como heterociclos os compostos que contêm como constituintes de uma estrutura cíclica (anel) pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um elemento diferente de carbono (o heteroátomo), sendo mais comumente observada a presença

de enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Essas estruturas podem constituir anéis aromáticos ou anéis não aromáticos, portanto, assim como os compostos carbocíclicos (que contêm apenas carbono), podem ser divididos em heteroaromáticos e heteroalíclicos, respectivamente.⁴ Nos compostos aromáticos cada átomo que compõe o anel aromático está no mesmo plano e tem um orbital p perpendicular ao plano do anel e, pela regra de Hückel, $(4n + 2)$ elétrons (sendo n zero ou inteiro positivo) em conjugação cíclica.⁵

Os compostos heterocíclicos podem ser extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente e apresentam aplicabilidade variada. Por exemplo, os alcalóides^{##}, as vitaminas, a maioria das moléculas orgânicas constituintes dos organismos vivos (como os ácidos nucleicos) e dos fármacos consumidos mundialmente são heterociclos.⁶ A diversidade de heterociclos sintéticos tem crescido exponencialmente e, tanto a utilização quanto a importância desses compostos, vêm se consolidando ao longo dos anos devido à versatilidade da aplicabilidade nos mais variados campos da química e por apresentarem uma gama de importantes aplicações na medicina veterinária, na agricultura, nas indústrias farmacêuticas, agroquímicas, de materiais, entre outras.

Inúmeros compostos obtidos sinteticamente são prescritos na terapia medicamentosa e têm apresentado atividades farmacológicas diversas, tais como: antimaláricos, antineoplásicos, analgésicos, anticonvulsivantes, antivirais, entre outras. A presença de heterociclos no princípio ativo de grande parte desses fármacos empregados motiva os químicos sintéticos a devotarem especial atenção à obtenção de novos heterociclos como potenciais agentes terapêuticos. E, uma vez que a grande maioria desses compostos apresenta núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio, dentre as várias classes heterocíclicas, a classe dos compostos nitrogenados tem merecido destaque, sendo de extrema relevância na síntese orgânica e na química medicinal, como, por exemplo, os núcleos heterocíclicos de pirazóis (**1**), imidazóis (**2**), piridinas (**3**), pirimidinas (**4**), piridin-2(*1H*)onas (**5**), succinimidas (**6**), quinolinas (**7**), quinazolinas (**8**), acridinas (**9**) e 1,8-naftiridinas (**10**) (Figura 1).

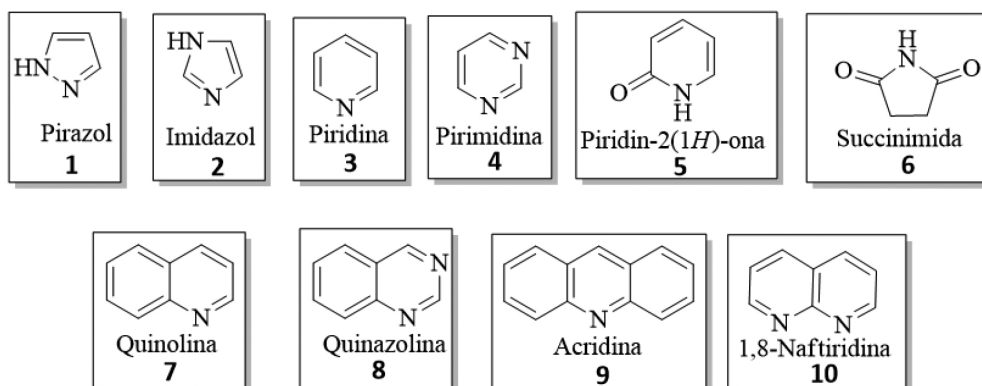


Figura 1. Importantes núcleos heterocíclicos que contêm o elemento nitrogênio

4.2. Os derivados quinolínicos

A quinolina (**7**), de fórmula química C_9H_7N , é o composto aromático heterocíclico com dois anéis conjugados com o heteroátomo nitrogênio na posição 1 (Figura 2). A isoquinolina (**11**), por sua vez, é um isômero estrutural da quinolina, portanto, tem a mesma fórmula química, porém apresenta o heteroátomo nitrogênio na posição 2 (Figura 2). Sendo assim, quinolina e isoquinolina são benzopiridinas, ou seja, são constituídas de anel benzeno fundido a um anel piridina e, em um sentido mais amplo, os termos quinolínicos e isoquinolínicos são usados para fazer referência aos compostos derivados desses heterociclos, respectivamente. Tais benzopiridinas configuram-se núcleos heterocíclicos constituintes da espinha dorsal estrutural de inúmeros alcalóides e de compostos sintéticos de grande interesse medicinal.

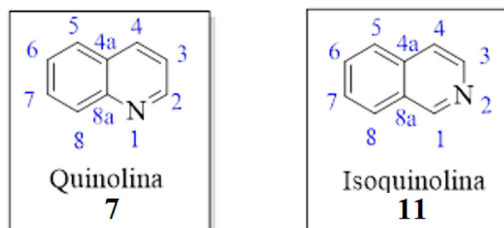


Figura 2. Benzopiridinas que estão nas estruturas de importantes compostos heterocíclicos

Devido às suas inúmeras propriedades farmacológicas, sistemas *N*-bicíclicos estão entre os compostos de grande interesse (Figura 3). Derivados quinolínicos, por exemplo, têm larga aplicação na química medicinal, sendo prescritos como importantes agentes antibióticos (Ciprofloxacina **12**), antifúngicos (Acrisorcin **13**), analgésicos (Floctafenina **14**), antimaláricos (Cloroquina **15**, Hidroxicloroquina **16**, Amodiaquina **17**, Mefloquina **18**, Primaquina **19**

e Quinacrina **20**), antidepressivos e tranquilizantes (Clomacran **21**), antivirais (Saquinavir **22**), anticâncer (Camptotecina **23**, Irinotecano **24**) e anestésicos (Dibucaina **25**), entre outras aplicações (Figura 4).

4.3. Investigando a quinina e seus sucedâneos em 5 séculos de história: um pouco de química, de biodiversidade e de geografia

Não é de hoje, na atualidade, que a (6-metóxi-4-quinolil)(5-vinil-1-azabicyclo[2.2.2]-2-octil)metanol (**26**) (nomenclatura oficial da estrutura molecular da chamada, por via de regra, quinina, Q – pó branco, inodoro e de sabor amargo) faz, entre controvérsias e desenvolvimento científico, não só a sua história mas, também, marca a história da nossa sociedade (Figura 5). Reconhecidamente, a Q é um dos derivados químicos da quinolina de grande importância histórica e científica. E, no ano de 2020, notoriamente polêmico quando o assunto é o fazer pesquisas científicas enquanto pessoa leiga, para compreender as questões atuais que trouxeram a Q e os seus sucedâneos, a CQ e a HCQ, para os holofotes (midiáticos e científicos) e que permearam a sociedade, como um todo, para além da comunidade acadêmica e científica, compartilhamos com os leitores alguns dos principais pontos factuais do contexto histórico para elucidar os conceitos científicos básicos.

Extraída da *Cinchona* (a), a quinina (b, d) foi intensamente utilizada contra a malária pelos índios sul-americanos e, posteriormente à colonização espanhola, foi disseminada pelo mundo ('do Peru à Java'), o que levou à exploração predatória e ao contrabando de sementes dessa árvore (entre os séculos XVI e XVIII). A partir do século XIX, a busca por metodologias sintéticas para a obtenção da quinina conduziu ao desenvolvimento da indústria química (e) e surgimento dos grandes fabricantes de fármacos. E, já no século XX,

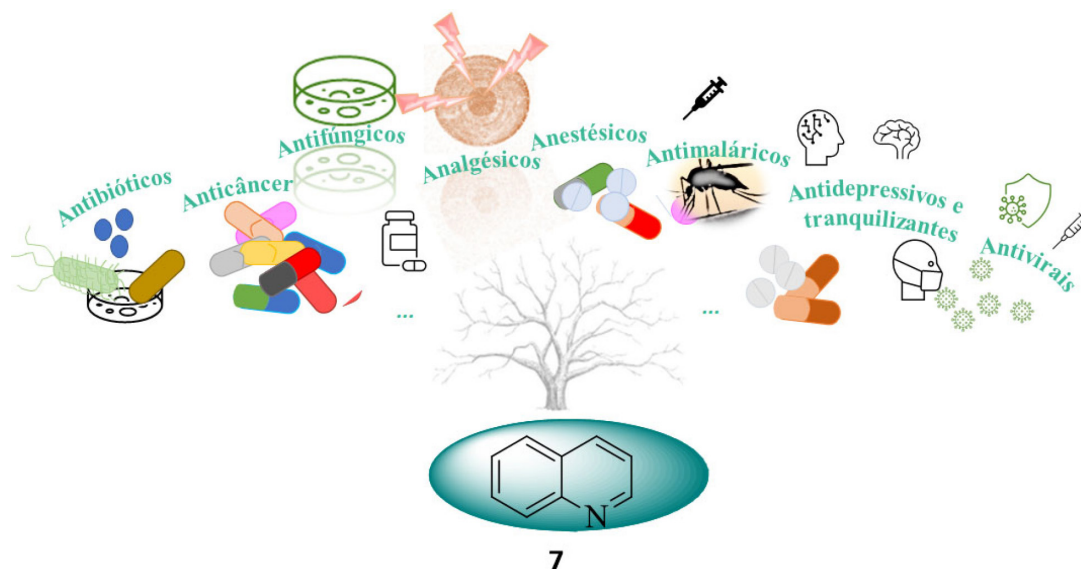


Figura 3. O núcleo quinolínico **7** está presente no esqueleto estrutural de inúmeros compostos com importantes propriedades farmacológicas

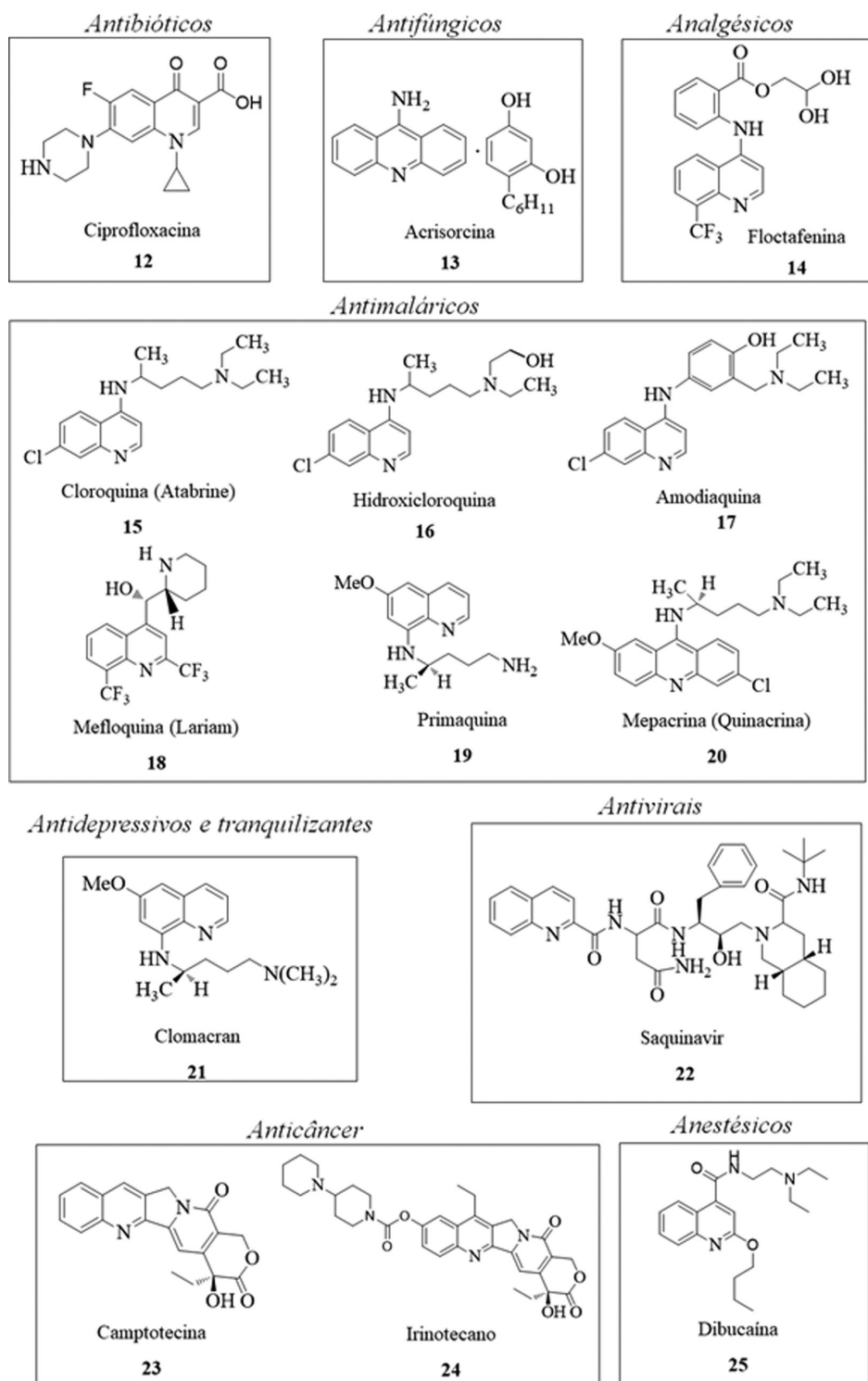


Figura 4. Estrutura molecular química de fármacos quinolínicos

tem-se a intensificação das pesquisas e a obtenção sintética da cloroquina (f) e da hidroxicloroquina (g) (Figura 5).

Desde os primeiros tratamentos efetuados pelos índios sul-americanos, datados do final do século XVI e início do século XVII, por meio do uso de bebidas preparadas com a casca da então chamada árvore quina – a quinaquina, alcunhada “casca maravilhosa” da árvore nativa do

Peru, a Cinchona⁷ –, a substância Q (alcalóide extraído em 1820 pelos químicos/farmacêuticos franceses Pelletier e Caventou como sendo o principal componente ativo isolado da casca dessa árvore e a primeira substância pura com propriedade antimalárica) foi, por muitos anos, a única substância escolhida para o tratamento da malária (doença tropical parasitária infecciosa de grande incidência causada

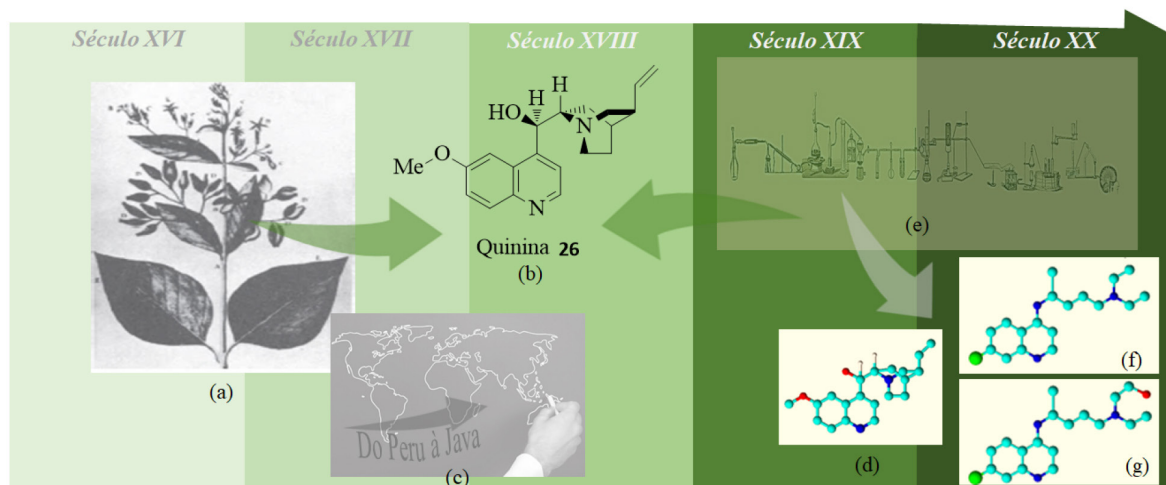


Figura 5. (a) Desenho da *Cinchona*, a árvore da casca da febre, de Charles Marie de La Condamine, em *Memoires de l'Academie Royale des Sciences*, 1738 (Fonte: Baker, 1970)⁷; (b) Mapa-múndi (Fonte: Pixabay); (c) Estrutura¹ 2D da quinina (alcalóide extraído da casca da *Cinchona*); (d) Estrutura¹ 3D da quinina; (e) Laboratório (Arquivo pixabay); (f) Estrutura¹ 3D da cloroquina. (g) Estrutura¹ 3D da hidroxicloroquina. Legenda: ¹Estrutura molecular química desenhada no software ChemDraw®: mostrando os átomos de carbono em azul claro, oxigênio em vermelho, nitrogênio em azul escuro, cloro em verde e omitindo os átomos de hidrogênio

pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, transmitido por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, em decorrência da qual milhões de pessoas já morreram).

Tal molécula heterocíclica marcou o ciclo de colonização europeu e esteve envolvida em disputas religiosas e comerciais. O (re)conhecimento da Q e de suas importantes propriedades medicinais levou ao contrabando de sementes, às plantações equivocadas e à exploração predatória, marcando a história deste período entre os séculos XVII até meados do século XX. Como a extração da substância a partir da casca de *Cinchona* não rende tanto quanto a extração a partir da árvore inteira, a obtenção comercial da Q quase levou as árvores amazônicas à extinção, as quais, ironicamente foram replantadas a partir de sementes obtidas das mesmas plantações formadas pelo contrabando. A necessidade de se obter a Q de maneira mais fácil e mais barata deu um grande impulso para o desenvolvimento da ciência e da indústria química, tal como a conhecemos. Entre meados dos séculos XIX e XX, as tentativas de obtenção de uma metodologia para a sua síntese impulsionou, ainda que sem a pretensão, o desenvolvimento da indústria química moderna e foi a base da indústria de corantes.⁸ Atualmente, devido às suas propriedades físicas e organolépticas (ser inodora e de sabor amargo), a Q é utilizada como flavorizante da água tônica.

A síntese de um alvo complexo como a Q, na primeira metade do século XX, é considerada como uma das grandes realizações da síntese orgânica (uma das sínteses clássicas que marcaram a evolução da área). Sendo essa uma das tantas histórias controversas da química que envolveram personalidades importantes como o cientista Robert Woodward, tido como um dos “pais” da síntese orgânica, que foi agraciado com o Nobel de Química de 1965, na área de síntese de produtos naturais, devido à preparação sintética da clorofila em 1960.

Em 1918, Rabe e Kindler apresentaram, sem muitos detalhes experimentais, uma metodologia sintética para a obtenção da molécula Q e, em 1944, Robert Woodward e William von Eggers Doering descreveram uma metodologia que foi reconhecida, em 2001, como “formal” e não total como muitos imaginavam até então.⁸ Cabe ressaltarmos que essa síntese, ainda que parcial, foi feita sem os nossos modernos equipamentos atuais usados para a separação e identificação de substâncias, como o de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e o de espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN). A primeira síntese total estereosseletiva da (-)-quinina foi relatada por Gilbert Stork e colaboradores em 2001.⁹

Em 1934, o cientista Hans Andersag foi o primeiro a sintetizar a molécula de CQ (Figura 6, 13), substância sucedânea da Q, que causou reações adversas graves a alguns usuários devido à dosagem excessiva do medicamento. Em 1944, os cientistas modificaram a estrutura da CQ adicionando um grupo hidroxila (–OH) à molécula e, assim, desenvolveram a estrutura da HCQ (Figura 6, 14), um novo medicamento antimalárico que se apresentou menos tóxico e mais eficaz no combate contra a malária.¹⁰ Neste contexto, considerável atenção foi e tem sido direcionada a síntese de compostos quinolínicos e, mais especificamente, aos utilizados no combate à malária, como o fosfato de CQ, um medicamento antimalárico que está sob uso há muitos anos. No entanto, a utilização de outros fármacos, como a mefloquina (Figura 3, 18), vem aumentando devido à crescente resistência do parasita responsável pela malária severa (o *Plasmodium falciparum*) aos medicamentos já utilizados frequentemente.

Esta análise contextual, brevemente apresentada no Quadro 1 por uma linha temporal (séculos XVI-XXI) costurada pelos destaques dos principais aspectos factuais relevantes às “descobertas” e aos empregos dos compostos

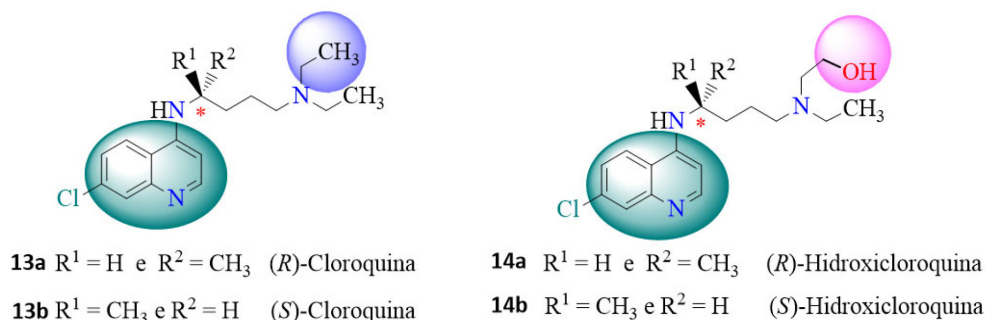


Figura 6. Estruturas químicas moleculares dos enantiômeros da cloroquina (**13**) e da hidroxicloroquina (**14**)

(do natural aos análogos sintéticos), revela que a molécula Q é personagem relevante de uma história de quase 5 séculos que causou profundas mudanças em nossa sociedade, sendo

marcada pelo contrabando internacional de sementes de árvore *Cinchona* e pelo desenvolvimento científico.

Quadro 1. Linha temporal dos principais destaques históricos e científicos da quinina e derivados análogos

Linha do tempo	Fatos históricos e implicações científicas
... século XVII	No ocidente, índios usavam a casca da árvore quina (nativa do Peru) para curar febre. Conta a lenda que os índios observavam que animais doentes bebiam água nas lagoas onde se encontravam essas árvores e curavam-se.
Início do século XVII	Os espanhóis, durante a conquista do Império Inca, tiveram conhecimento do uso da quina na região do Peru. Uma lenda espanhola diz que um soldado, sofrendo de um acesso de febre (malária) no meio da selva, bebeu a água amarronzada de uma pequena lagoa onde árvores de quina haviam caído. Ele, após dormir e acordar, percebeu que não estava mais em uma condição febril e concluiu que a água havia sido a responsável pela cura, por ser um tipo de “chá” feito do tronco e casca das árvores nela embebidos. E ele, estando maravilhado com tal percepção, espalhou a notícia.
1633	Jesuítas, no Peru, começaram a utilizar a casca de quina para prevenir e tratar a doença que se tratava da malária. O padre jesuíta Antonio de la Calancha descreveu as propriedades de cura da árvore na sua Crônica de Santo Agostinho (<i>del orden de San Agustín en el Perú</i>): “Uma árvore cresce, que eles chamam de árvore da febre, na região de Loxa, cuja casca tem cor de canela. Quando transformada em pó, juntando-se uma quantidade equivalente ao peso de duas moedas de prata, e oferecida ao paciente como bebida, ela cura febre e ... tem curado miraculosamente em Lima”.
1638	A condessa de Chinchón, esposa do vice-rei espanhol no Peru, contraiu uma doença na floresta amazônica (malária) e foi curada por uma poção, chamada quina-quina, usada pelos índios. Ao ingerir essa poção a febre cedeu e a continuidade do tratamento a deixou curada. Esse é o evento que pode ser estabelecido como o início de uma história de desenvolvimentos, experimentações e enganos, envolvendo alguns dos maiores nomes da ciência dos últimos 4 séculos: a molécula denominada quinina e os seus derivados análogos antimaláricos.
1645	O padre Bartolomeu Tafur levou algumas cascas peruanas para Roma, onde seu uso espalhou-se entre os clérigos.
1654	A casca foi introduzida na Inglaterra. Entretanto, apesar de sua fama ter se espalhado rapidamente, sua classificação botânica permanecia desconhecida, pois nenhum botânico havia publicado descrição ou desenho da árvore da qual se originava, uma vez que ela crescia somente em florestas tropicais de difícil acesso (na região dos Andes).
1735	O botânico francês Joseph de Jussieu viajou à América do Sul e, depois de muitas viagens, descobriu e descreveu a árvore como sendo da família Rubiaceae ou família do café.
1739	O taxonomista sueco Carolus Linnaeus batizou o gênero de <i>Cinchona</i> , em homenagem ao nome da condessa espanhola que, diz a lenda, foi curada pela casca em 1638. <i>Cinchona</i> é como geralmente se definem as espécies produtoras de quinina. É difícil a classificação devido à ocorrência de cerca de 40 variedades diferentes, sendo que os gêneros com maior teor de quinina são <i>C. ledgeriana</i> e <i>C. officinalis</i> .
1820	Os químicos/farmacêuticos franceses Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou extraíram e isolaram a substância quinina das cascas de <i>Cinchona</i> e a identificaram como sendo um alcalóide. Entretanto, somente mais tarde foi reconhecida como um alcalóide da classe dos quinolínicos.
1852	Louis Pasteur observou que a molécula era levorrotatória, porém nesta época ainda não se tinha o conhecimento da fórmula molecular e da estrutura espacial da quinina.
1854	Strecker determinou a fórmula molecular da quinina como sendo $C_{20}H_{24}N_2O_2$.
1856	William Henry Perkin, ao tentar obter a quinina como alvo sintético, “frustradamente”, sintetizou a mauveína (anilina púrpura, o primeiro corante químico orgânico sintético, uma molécula que mudou o mundo). A partir desse fato, importantes indústrias químicas surgiram, principalmente em função da produção de corantes sintéticos, como o azul de metileno, para estudos e visualização de microrganismos. Nessa época, também surgiu um novo campo de pesquisa que possibilitou sintetizar e/ou alterar moléculas, criando-se o ramo da produção de medicamentos. E, assim, surgiram os grandes fabricantes de fármacos.
1907	Paul Rabe determinou a conectividade correta entre os átomos da quinina, no entanto, a determinação da estereoquímica absoluta dessa molécula ocorreu somente em 1967, quando foi possível a elucidação por cristalografia de raios-X.

Quadro 1. Linha temporal dos principais destaques históricos e científicos da quinina e derivados análogos (cont.)

1918	Paul Rabe e Karl Kindler descreveram, com poucos detalhes experimentais, a síntese parcial da quinina.
1934	O cientista Hans Andersag sintetizou a molécula da cloroquina, antimalárico sucedâneo da quinina. Alguns usuários apresentaram reações adversas graves a esse novo medicamento devido à dosagem excessiva usada inicialmente, que foram chamadas de “reação cinchona”.
1939	Com a invasão da Polônia e o início das hostilidades que levaram à Segunda Guerra Mundial, havia grande interesse na obtenção da quinina sintética, uma vez que as plantações comerciais estavam localizadas na ilha de Java na Indonésia, então sob domínio japonês.
1940	Durante a Segunda Guerra Mundial, quando invadiu Amsterdã, o exército alemão apoderou-se de toda a reserva de quinina da Europa.
1942	Os japoneses invadiram a Indonésia e os EUA e seus aliados ficaram quase sem fornecimento de quinina.
1943	A falta de cascas de <i>Cinchona</i> para atender às necessidades de quinina na guerra tornou-se um problema sério. Mais de 600.000 soldados das tropas americanas, na África e Pacífico Sul, haviam contraído malária e a média de mortalidade era de 10%, o que impulsionou o aumento das plantações e a busca pelo seu fornecimento.
1944	Robert Burns Woodward, considerado um dos “pais” da síntese orgânica, com a colaboração de William von Eggers Doering, descreveu a síntese da quinina (o que mais tarde, em 2001, comprovou-se ser parcial/formal).
	Raymond Fosberg e seus colegas aprenderam a respeito da biologia da <i>Cinchona</i> e asseguraram 12,5 bilhões de libras de cascas para os países aliados, enquanto químicos das forças aliadas procuravam por substitutos da quinina. No entanto, os fármacos sintéticos antimaláricos não apresentavam a mesma (ou maior) eficácia da quinina, além de terem efeitos colaterais desagradáveis como náuseas, diarreia e amarelamento da pele.
1945	A cloroquina (sintetizada pela primeira vez em 1934, por Andersag) passou a ser recomendada no combate à malária pela Organização Mundial da Saúde (OMS).
1946	Os cientistas Surrey e Hamme modificaram a estrutura da cloroquina, adicionando um grupo hidroxila a estrutura e, assim, desenvolveram um novo medicamento antimalárico, a hidroxicloroquina, que surgiu como um derivado menos tóxico e mais eficaz contra a malária.
2001	Gilbert Stork, reconhecidamente um dos grandes nomes da síntese orgânica, declarou, em uma entrevista à <i>C & EN News</i> , que a metodologia de síntese da quinina descrita por Woodward, em 1944, não passava de um “ <i>mito acreditado por muitos</i> ”, e publicou um artigo intitulado “ <i>The First Stereoselective Synthesis of Quinine</i> ” (“A primeira síntese estereosseletiva de quinina”).
2008	Smith e Williams repetiram o trabalho de Rabe e Kindler, apresentando uma última surpresa: na última etapa executada por eles em 1918, está descrita a redução com alumínio em pó. Em 2008, 90 anos depois, essa reação não forneceu o resultado esperado! Smith e Williams então pensaram no “tipo” de alumínio que um químico do início do século XX teria usado (?), o que certamente não teria sido um alumínio extra puro adquirido de uma companhia especializada. Assim, fizeram a mesma reação com alumínio “aerado” e o resultado obtido foi a síntese da quinina como descrito por Rabe e Kindler em 1918.
Durante séculos, a quinina foi a única esperança contra a malária e sua exploração quase extinguiu a árvore da <i>Cinchona</i> . O desenvolvimento de outros fármacos antimaláricos de origem sintética, como a cloroquina, a hidroxicloroquina, a primacrina e a mefloquina permitiram a substituição e diminuição do uso da quinina.	

Fonte: Própria com base na pesquisa e nas referências citadas neste artigo.

4.4. Endemia, surto, epidemia e pandemia: o que são?

Devido à ocorrência de endemias, surtos, epidemias e pandemias, que assolam a humanidade em escala local, regional ou mundial (Figura 7), os vírus e as doenças a eles correlacionadas despertam significativa preocupação nos cientistas em busca de profilaxias e terapias medicamentosas eficazes no combate a eles.

Conforme enfatizado por Quammen em um trecho de Spillover:

Os vírus são os mais problemáticos. Eles evoluem rapidamente, eles não são afetados por antibióticos, eles podem ser elusivos, eles podem ser versáteis, eles podem infligir taxas extremamente altas de fatalidade e são terrivelmente simples, pelo menos em relação a outras criaturas vivas ou quase vivas. Ebola, Nilo Ocidental, Marburg, SARS, monkeypox, raiva, Machupo, dengue, febre amarela, Nipah, Hendra, Hantaan (o homônimo dos hantavírus, primeiro identificado na Coreia), chikungunya,

Junin, Borna, as influências e os HIVs (HIV-1, que é responsável principalmente pela pandemia de AIDS, e HIV-2, menos difundido) são todas viroses. A lista completa é muito mais longa. [...] “Os vírus não têm locomoção”, de acordo com o eminente virologista Stephen S. Morse, “ainda muitos deles viajaram ao redor do mundo.” Eles não podem correr, eles não podem andar, eles não sabem nadar, eles não podem engatinhar. Eles cavalgam (tradução livre, p. 3).¹¹

Em outro trecho de Spillover, Quammen questiona “*De onde saltam esses vírus?*”:

Eles saltam de animais nos quais, há muito tempo, encontram segurança e, ocasionalmente, ficam presos. Eles pulam, isto é, de seus hospedeiros reservatórios. E que animais são esses? [...] Os hantavírus saltam de roedores. O Lassa também salta de roedores. O vírus da febre amarela salta dos macacos. O Monkeypox, apesar do nome, parece saltar principalmente de esquilos. Herpes B salta de

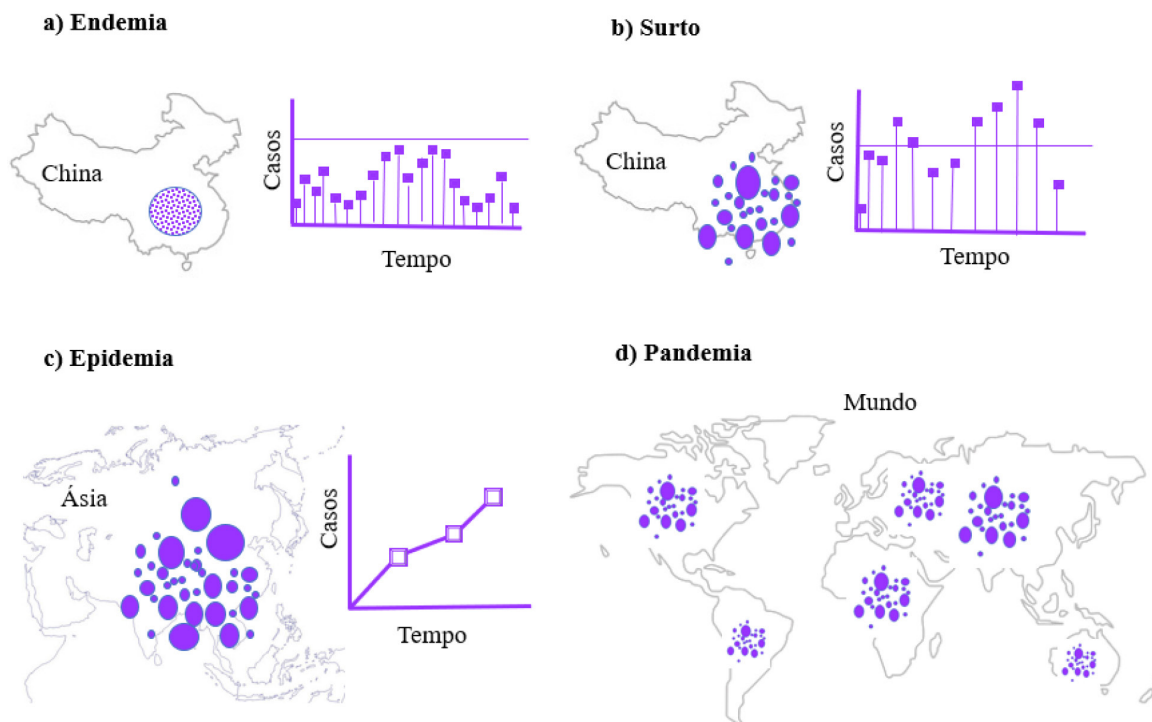


Figura 7. a) Endemia: casos de doença previstos e limitados a uma região (pode ter caráter sazonal); b) Surto: crescimento dos casos além do previsto, mas limitado a uma região; c) Epidemia: expansão geográfica da doença a uma ou mais regiões, atingindo um ou mais países; d) Pandemia: a epidemia atinge países de duas ou mais regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS)

macacos. As influências pulam de pássaros selvagens em aves domésticas e, em seguida, em pessoas, às vezes após uma escala transformativa em porcos. O sarampo pode ter saltado para dentro de nós a partir de ovelhas e cabras domesticadas. O HIV-1 saltou no nosso caminho a partir de chimpanzés. Portanto, há uma certa diversidade de origens. Mas uma grande fração de todos os novos vírus assustadores [...] vêm pulando em nós dos morcegos (tradução livre, p. 67).¹¹

Na Figura 8, apresentamos uma linha do tempo com destaque a emergência de vírus altamente patogênicos, incluindo a doença X, alcunhada pela OMS em 2018

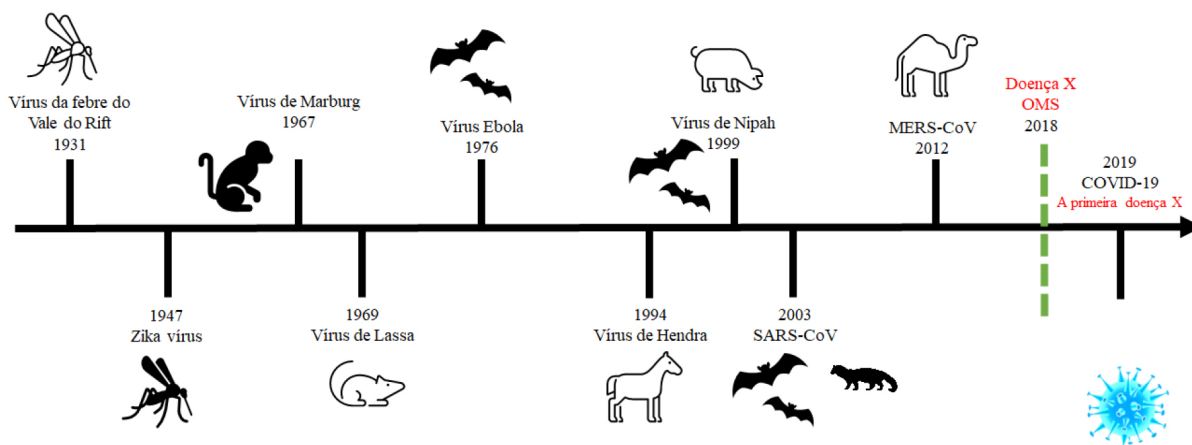


Figura 8. Emergência de vírus altamente patogênicos (Fonte: Adaptado de Xia)¹²

(doença com potencial epidêmico ou pandêmico causada por um patógeno desconhecido), como sendo a COVID-19 a primeira doença X. Virose essa que foi classificada como surto e, em seguida, como epidemia e pandemia, não tendo sido considerada endemia porque não era prevista (sem precedentes).

Desde a emergência da COVID-19, em dezembro de 2019, muitos estudos foram publicados na tentativa de esclarecer algumas questões clínicas iniciais, como via de transmissão, fatores de risco, curso natural, resultados e opções de tratamento. E, desde então, a comunidade científica está ativamente explorando tratamentos diversos em busca de encontrar uma terapia medicamentosa que seja potencialmente eficaz no combate à COVID-19. Na

ausência de qualquer terapia eficiente conhecida e devido à situação de uma “emergência de saúde pública”, muitos medicamentos foram testados experimentalmente no tratamento da COVID-19, o que incluiu o uso da CQ e do seu derivado análogo estrutural, a HCQ, simultaneamente a vários outros medicamentos antivirais,¹³ uma vez que tanto a CQ quanto a HCQ, assim como outros princípios ativos empregues em estudos preliminares e superficiais, demonstraram limitar a replicação do vírus SARS-CoV-2 *in vitro*. Assim, uma das terapias medicamentosas que foi usada em caráter emergencial em hospitais em diferentes países para gerenciar os pacientes acometidos pela doença envolveu o uso dos fármacos cujos princípios ativos são derivados quinolínicos: o fosfato de CQ e o sulfato de HCQ.

4.5. Cloroquina e hidroxiclороquina: do que se conhecia a alguns dos (novos) conhecimentos em meio a pandemia

Até 21 de março de 2020, uma pesquisa no banco de dados PubMed usando as palavras-chave cloroquina e COVID-19, hidroxiclороquina e COVID-19, indicou um total de 13 artigos (sendo que dois artigos escritos em chinês foram excluídos).¹³ Todavia, a revisão da literatura mostra que não é de hoje que a CQ ganha os holofotes e atrai os olhares dos pesquisadores. No início deste século encontram-se publicações com títulos instigantes, como: i) *Efeitos da cloroquina nas infecções virais: uma antiga droga contra as doenças de hoje?*;¹⁴ ii) *Reemergência de análogos da cloroquina (CQ) como agentes antimaláricos multi-segmentação: uma revisão*;¹⁵ iii) *As atuais recomendações para uso da cloroquina e hidroxiclороquina são apropriadas?*¹⁶ e, iv) em janeiro deste ano pandêmico de 2020, Eftekhari e colaboradores,¹⁷ ainda sem qualquer relação com a COVID-19, publicaram um artigo ao qual intitularam: *Cloroquina: um novo cenário para um medicamento antigo*.

A CQ é um derivado 4-aminoquinolínico já conhecido há mais de 80 anos como um medicamento sucedâneo do alcalóide da *Cinchona* (a quinina). Em 1934, o químico Hans Andersag e colaboradores sintetizaram essa molécula (a qual, inicialmente, foi chamada de “*resochin*” e passou a ser chamada de CQ durante a Segunda Guerra) e relataram o seu efeito como agente antimalárico.¹⁸ O primeiro relato do uso da CQ ocorreu em 1936, na Alemanha, para o tratamento de quatro pacientes com sífilis que tinham *Plasmodium vivax*.¹⁹ Desde então, a substância tem uma longa história de uso na prevenção e tratamento da malária, amebíase e ainda é considerada eficaz na terapia de pacientes HIV-positivos e com algumas doenças autoimunes, como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.^{14,20,21}

Atualmente, a CQ faz parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (uma lista dos medicamentos mais eficazes, seguros e fundamentais em um sistema de saúde) como antimalárico, tanto para a prevenção quanto para o tratamento curativo da malária. Esse fármaco está disponível no mercado por diferentes nomes de marcas e, comparado a outros medicamentos antimaláricos, é considerado como

sendo barato, facilmente disponível, físico-quimicamente estável, de resposta rápida e seus possíveis efeitos colaterais estão bem estabelecidos.¹⁷

Devido a suas propriedades, a CQ tem atraído o interesse dos cientistas nos últimos anos e vem sendo utilizada nas pesquisas em nanomedicina para a investigação da captação de nanopartículas nas células e descrita como sendo um potencial agente anticâncer na monoterapia ou terapia adjuvante contra vários tipos de câncer.²² Recentemente, foi relatada como sendo um potencial medicamento antiviral de amplo espectro e os estudos, dentro de suas especificidades, sugerem que a CQ inibiu a infecção por Zika Vírus em vários modelos de células, inibiu a propagação de Zika Vírus em camundongos prenhes e estendeu significativamente a vida de camundongos.²³⁻²⁵ Li e colaboradores, em 2017, relataram que a CQ inibiu significativamente a infecção pelo Zika vírus *in vitro*, bloqueando a internalização do vírus e, também, demonstraram que a CQ atenua a morbidade e mortalidade associadas ao Zika vírus em camundongos.²⁶ É devido ao fato de a CQ ter apresentado atividade antiviral de amplo espectro e efeitos regulatórios sobre o sistema imunológico que os estudos relativos aos seus efeitos antivirais vêm sendo intensificados.

Quanto ao seu mecanismo de ação, por ser uma amina terciária básica, a CQ, quando adicionada extracelularmente, pode entrar na célula e aumentar o pH de vesículas ácidas. Devido à sua lipofilicidade relativamente alta, a fração não protonada da CQ pode se dissolver facilmente na bicamada fosfolipídica das membranas celulares e entrar na célula, onde se torna protonada e se acumula em organelas de baixo pH, incluindo complexo de Golgi, endossomos e lisossomos.²³ Ng e colaboradores, em 2003, apontaram que a formação de partículas SARS-CoV ocorre no complexo de Golgi.²⁴ Assim, a CQ poderia afetar a infecção por vírus por distintos mecanismos e, além disso, deve-se considerar que o efeito antiviral depende, em parte, da extensão pela qual o vírus usa endossomos para a entrada na célula. Em 2005, Vicent e colaboradores apresentaram dados obtidos *in vitro* que demonstraram a inibição do vírus SARS-CoV por doses de CQ como sendo compatível com o tratamento de paciente e sugeriram que uma avaliação otimizada em modelos animais seria importante para o avanço no sentido de encontrar antivirais eficazes para prevenir ou tratar a infecção por SARS-CoV.²³

A HCQ, um análogo estrutural da CQ, por sua vez, compartilha um mecanismo de ação similar ao da CQ, mas a sua segurança é considerada mais tolerável devido ao fato de apresentar uma menor toxicidade em comparação com a CQ e menor dose farmacológica.²⁷ Assim, seu perfil faz com que seja o medicamento preferencialmente usado para tratar a malária e as condições autoimunes.

4.6. Os apontamentos recentes

Considerando que as etapas requeridas para o desenvolvimento e aprovação de novos fármacos implicam

em décadas até que estejam nas prateleiras farmacêuticas, o reposicionamento de fármacos, que corresponde a um método científico que utiliza uma molécula de um medicamento que já existe para combater uma doença diferente daquela para a qual foi criado (é usado), é uma prática atual e tem sido utilizada como potencial estratégia na busca do tratamento da COVID-19.

Em 2003, Savarino e colaboradores levantaram a hipótese especulativa de que a CQ e a HCQ, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antivirais de amplo espectro, bem como aos seus efeitos supressivos na produção e liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (tidos como responsáveis por mediar complicações inflamatórias de várias doenças virais), poderiam ter efeito sobre SARS e, também, potencial uso no tratamento de outras infecções virais caracterizadas por sintomas associados a processos inflamatórios e/ou hiperativação imunológica.¹³

O coronavírus, assim como qualquer outro vírus, depende da maquinaria celular do hospedeiro para se replicar, premissa que levou os pesquisadores a buscarem potenciais terapias eficazes entre os medicamentos aprovados para terapias humanas e que podem atuar nas vias necessárias ao ciclo de vida viral. Uma vez que o sistema de tráfico vesicular desempenha um papel crítico na entrada viral, desempacotamento, montagem e embalagem, o antimalárico CQ foi, inicialmente, considerado para o tratamento da COVID-19 por se destacar, dentre os vários medicamentos, como um agente que pode bloquear o tráfico vesicular e, também, interferir no ciclo de vida de vírus, assim como o faz no caso do combate a parasitas.²⁸⁻³⁰ Relatos de estudos *in vitro* indicaram que a CQ foi eficaz em inibir a replicação de SARS-CoV,³¹ HCoV-229E³² e o recém-descoberto SARS-CoV-2.³³

A CQ foi inicialmente apontada como tendo potencial ação positiva para o tratamento da COVID-19, conforme indicaram os primeiros dados das pesquisas científicas insipientes,²² a partir de estudos realizados em cultura celular³³ e de ensaios clínicos multicêntricos.² Com base nas constatações desses ensaios clínicos preliminares, a CQ chegou a ser incluída nas diretrizes federais para tratamento da COVID-19 na República Popular da China²² e liberada em caráter emergencial para uso nos Estados Unidos.

Conforme ressaltado por Ferner (professor honorário de farmacologia clínica) e Aronson (farmacologista clínico), muitos estudos têm mostrado que as 4-aminoquinolinas são ativas *in vitro* contra uma variedade de vírus e sua eficácia tem sido atribuída a diferentes mecanismos.³⁴ Por exemplo, elas são bases fracas e aumentam o pH endossomal de organelas intracelulares no hospedeiro, inibindo a fusão do autofagossomo com lisossomas e inativando enzimas requeridas pelos vírus para a replicação (ou seja, aumentam o pH de determinadas áreas celulares necessárias para o processamento das proteínas dos vírus, o que os tornam inefetivos). Elas também podem afetar a glicosilação da

conversão de angiotensina enzima-2, que é o receptor que o SARS-CoV-2 usa para entrar nas células.

Ferner e Aroson também apontaram para o fato de que muitas propostas para o combate da COVID-19 foram baseadas somente em investigações *in vitro*, estudos experimentais em animais ou experiência com intervenções em infecções com outros vírus, sejam esses semelhantes ao SARS-CoV-2 (por exemplo, SARS-CoV-1) ou não (HIV). Os autores também enfatizaram que, assim como o *The BMJ*, em 1925, endossou cautelosamente o tratamento de Moellgaard com ouro contra a tuberculose, embora se tenha achado o seu raciocínio farmacológico “interessante e instrutivo”, devemos ser igualmente cautelosos sobre os tratamentos propostos para pacientes infectados com SARS-CoV-2.³⁴

A HCQ também foi utilizada na terapia medicamentosa de pacientes acometidos pela COVID-19 devido ao seu quadro clínico (perfil de segurança) apresentar-se como sendo melhor do que a CQ, o que permite o emprego de doses diárias mais elevadas e com menos interações medicamentosas.^{27a} Yao e colaboradores propuseram que o efeito imunomodulador da HCQ poderia ser útil no controle da tempestade de citocinas que ocorre em fase tardia da COVID-19. Entretanto, segundo esses autores, embora se tivessem relatos de casos de COVID-19 tratados com sucesso a partir do uso da HCQ, até aquele momento ainda não havia evidências científicas suficientes para apoiar o uso da HCQ na infecção provocada pelo SARS-CoV-2.³⁵

Em busca por evidências para apoiar ou refutar a hipótese de que CQ e HCQ poderiam mostrar eficácia no combate à COVID-19, tendo-se considerado que há países em que a CQ é amplamente usada para tratar a malária enquanto em outros países não, Meo e colaboradores, ao determinar a prevalência dos casos de COVID-19 nesses países, investigaram indiretamente a eficácia desses fármacos para o tratamento de pacientes acometidos pela doença. Para a referida pesquisa, esses autores revisaram os estudos que foram realizados para avaliar as atividades antivirais da CQ e HCQ e analisaram registros de ensaios clínicos e os artigos que tratam de estudos sobre COVID-19 e seu tratamento (estudos *in vitro* e *in vivo*, estudos originais, ensaios clínicos e relatórios de consenso), encontrados em: OMS, ISI-Web of Science, PubMed, EMBASE, Scopus, Google Scholar. Com base nos dados epidemiológicos os autores não refutaram a hipótese e aconselharam a comunidade científica global a organizar grandes ensaios clínicos controlados e randomizados para testar essa hipótese durante esta crise de saúde.³⁶

Entretanto, as evidências mais atuais sobre o uso de CQ e HCQ, no contexto da COVID-19, apontaram para incertezas oriundas de resultados preliminares com base em estudos incipientes de baixa qualidade.³⁷ Em uma carta ao editor da revista *Clinical Toxicology*, intitulada *Cloroquina e hidroxicloroquina para tratar COVID-19: entre a esperança e cautela*, Mégarbane (2020) chama atenção para o fato de que os médicos devem sempre ter

em mente o juramento hipocrático ‘*Primum non nocer*’ (‘primeiro, não faça mal’), o fundamento da ética médica pronunciado há mais de 2.500 anos, que também foi invocado por Bigueti.³⁸ Em um estudo teórico, Bigueti e colaboradores apontaram para um possível mecanismo de ação e para os efeitos tóxicos dos fármacos CQ e HCQ. Os autores enfatizaram que, embora a eficácia potencial deles no tratamento da infecção gerada pelo SARS-Cov-2 seja, na melhor das hipóteses, hipotética, os seus efeitos colaterais são reais e mais preocupantes, principalmente quando se considera grupos de pacientes vulneráveis. Esses autores reforçam a necessidade de avaliar o equilíbrio benefício-risco e recomendam cautela no uso indiscriminado desses medicamentos como alternativas profiláticas ou terapêuticas para o tratamento da COVID-19.³⁸

Considerando que os químicos sintéticos desenvolveram regras práticas para acelerar a otimização³⁹ e reduzir a toxicidade por meio de modificações químicas fáceis, mantendo semelhanças com o composto bioativo,⁴⁰ Lentini e colaboradores chamam a atenção para a importância do aprofundamento nos estudos acerca dos enantiômeros da CQ como potenciais antivirais que podem vir a impulsionar os esforços direcionados ao objetivo de desenvolver novos análogos quirais da CQ (a partir desse composto principal).⁴¹ Devido ao fato de que potenciais medicamentos para o tratamento de novas doenças podem derivar de medicamentos relativamente antigos e levando em consideração que a CQ mostrou-se promissora em estudos pilotos, para esses autores é relevante que o potencial dos seus enantiômeros puros seja testado. E, assim, por meio do estabelecimento da potência relativa dos enantiômeros contra SARS-CoV-2 e da cardiotoxicidade, poderia ser identificado um dos enantiômeros como sendo mais potente e seguro.

Neste percurso, em relação às buscas pelo tratamento da COVID-19, percebemos significativo volume de dúvidas, estudos ambíguos e com nível de evidências escasso do ponto de vista de publicações científicas, e identificamos que muitos dos pesquisadores que utilizaram os fármacos CQ e HCQ em estudos *in vitro* apontaram para a necessidade de combinação de dados de atividades antiviral *in vitro* e de concentrações dos fármacos em futuros ensaios clínicos. Os primeiros estudos, preliminares e limitados pelo pequeno tamanho de amostras, careceram de dar as dimensões determinadas e adequadas de ensaios clínicos randomizados para que fosse possível uma avaliação completa acerca desses antigos medicamentos no combate à COVID-19. Evidenciamos, também, que muitos desses autores indicaram em seus artigos a necessidade de haver melhores ensaios clínicos randomizados e adequadamente controlados para avaliar os protocolos e dosagens dos fármacos, antes que eles pudessem, de fato, ser usados na clínica.

Sendo assim, das conclusões provisórias da literatura publicada até o momento, não há nenhuma evidência de que o uso de CQ e HCQ seja eficiente para o tratamento de COVID-19.⁴² Entretanto, é importante considerar que,

embora a CQ e a HCQ estiveram em foco entre a “esperança e cautela” para tratar a COVID-19,⁴² tais fármacos continuam sendo medicamentos aceitos como geralmente seguros para uso em pacientes com malária ou doenças autoimunes (sob prescrição médica).

5. Considerações Finais

Apresentamos este compilado com os principais avanços das pesquisas científicas publicadas em revistas de impacto nacional e internacional que, ao ser apresentado na língua portuguesa em periódico especializado nacional, poderá vir a oferecer uma via de acesso rápido às informações contidas nesses artigos científicos e contribuir para a atualização da comunidade acadêmica brasileira e a expansão de novas pesquisas na área de síntese orgânica.

Revisamos a literatura e verificamos que os interesses, as pesquisas e as controvérsias em torno das moléculas quinolínicas Q, CQ e HCQ são de longa data e estiveram em evidência nos holofotes do cenário do enfrentamento mundial da pandemia da COVID-19. Mostramos que esta história, de mais de 380 anos (especificamente 382 anos se considerarmos o relato da cura da condição febril da condessa de Chinchón, em 1638, como sendo o marco inicial da contagem temporal), é marcada, inicialmente, pelo contrabando e comércio de sementes da árvore *Cinchona*, nativa da América do Sul. Verificamos que, durante a Segunda Guerra Mundial, quando os suprimentos de quinina das Índias Orientais foram cortados, a aquisição de casca de *Cinchona* tornou-se, novamente, uma questão de grande importância, e vários botânicos famosos lideraram expedições para localizar as fontes dessa alcinhada “árvore maravilhosa”, “árvore que cura”. Destacamos que a guerra também estimulou pesquisas na direção da produção de substitutos sintéticos para a Q que contribuíram para o progresso da indústria química. E, desde então, compostos quinolínicos têm sido alvos sintéticos dos químicos orgânicos e vêm sendo intensamente aplicados em estudos para avaliação de atividades biológicas diversas.

Por meio desta revisão, evidenciamos que os resultados dos testes de bioatividades observados *in vitro* têm demonstrado o potencial farmacológico antiviral dos derivados quinolínicos, CQ e HCQ. No entanto, os dados preliminares dos estudos específicos para o tratamento da COVID-19 são apontados como superficiais, inclusive, na maioria deles, pelos próprios autores, que já indicavam a necessidade de maiores investigações para a otimização dos protocolos, a fim de que se obtivessem informações importantes quanto à dose, aos efeitos e às interações com outros possíveis fármacos para o emprego seguro na terapia medicamentosa. Por fim, constata-se a ineficácia desses medicamentos especulados para o tratamento (seja precoce ou convencional) da COVID-19 e reafirma-se que o reconhecimento da ciência é o único aliado no combate à pandemia do SARS-CoV-2.

Assim, há no trabalho desenvolvido e apresentado em recortes nesta escrita, uma relevância histórica e científica, porque explora o contexto do (re)conhecimento de princípios ativos farmacológicos, que podem ser extraídos da natureza e/ou sintetizados em laboratórios especializados, com suas particularidades estruturais e, conseqüentemente, denominações específicas, podendo contribuir para uma introdução química de heterociclos já no nível médio de escolarização. A exemplo da exaltação contextual acerca dos derivados quinolínicos que protagonizaram esta revisão, desde o uso da quinina natural (extraída da *Cinchona* por meio dos chás e, posteriormente, isolada em laboratório), até a instigação à síntese de um composto derivado quinolínico com propriedades similares, a CQ e, em seguida, a busca por modificações estruturais que trouxessem melhores respostas farmacológicas, que resultou na síntese da HCQ, evidenciamos a importância do estímulo à investigação como sendo a base necessária para o prosseguimento das pesquisas e desenvolvimento científico.

Notas

[#]A narração do vídeo por ser encontrada em diversos sites eletrônicos, uma fonte dentre eles é <https://g1.globo.com/fato-ou-fake/coronavirus/noticia/2020/04/16/e-fake-que-agua-tonica-seja-eficaz-contra-o-novo-coronavirus.ghtml>, acesso em 07 de outubro de 2020.

^{##}Alcalóides são substâncias de caráter básico extraídas principalmente de plantas, mas que também podem estar presentes em alguns fungos, bactérias e até mesmo animais. Contêm, em sua estrutura molecular, basicamente, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio e carbono.

Agradecimentos

Os autores agradecem à agência de fomento pela concessão da bolsa e possibilidade de inserção/imersão de estudantes do Ensino Médio, pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica para o EM (PIBIC-EM/CNPq/2020-2021), em projetos de iniciação científica no ambiente universitário, o que é extremamente relevante aos envolvidos (orientador e estudante) e contribui profundamente para a disseminação e a multiplicação de conhecimentos.

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Decreto nº 6.871 de 04 de junho de 2009. [Link]
2. 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* **2020**, *14*, 72. [Crossref] [PubMed]
3. Lüdke, M.; Andre, M. E. D. A.; *Pesquisa em Educação: Abordagens Qualitativas*, 2 ed., EPU: São Paulo 2013.
4. Nylund, K.; Johansson, P. *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*, Nova Science Publishers Inc: Nova Iorque, 2010.
5. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V.; *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3a. ed, Elsevier: Amsterdam, 2010.
6. Melo, J.; Donnici, C.; Augusti, R.; Ferreira, V.; Souza, M. C.; Ferreira, M. L.; Cunha, A.; Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova* **2006**, *29*, 569. [Crossref]
7. Baker, H. G.; *Plants e Civilization*, 2a. ed., Wadsworth Publishing Company, Inc., Belmont, California, 1970. [Crossref]
8. de Oliveira, A. R. M.; Szczerbowski, D.; Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. *Química Nova* **2009**, *32*, 1971. [Crossref]
9. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R.; The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *Journal American Chemical Society*, **2001**, *123*, 3239. [Crossref] [PubMed]
10. Baruah, U. K.; Gowthamarajan, K.; Ravisankar, V.; Venkata, V.; Karri, S. R.; Simhadri, P. K.; Singh, V.; Optimisation of Chloroquine phosphate loaded nanostructured lipid carriers using Box-Behnken design and its antimalarial efficacy. *J Drug Target* **2018**, *26*, 576. [Crossref]
11. Quammen, D. *Spillover: Animal Infections and the Next Human Pandemic*, W. W. Norton & Company, 2012.
12. Xia, S.; Liu, M.; Wang, C.; Xu, W.; Lan, Q.; Feng, S.; Qi, F.; Bao, L.; Du, L.; Liu, S.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, S.; Lu, L.; Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Research* **2020**, *30*, 343. [Crossref] [PubMed]
13. Singh, A. K.; Singh, A.; Shaikh, A.; Singh, R.; Misra, A.; Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Review* **2020**, *14*, 241. [Crossref] [PubMed]
14. Savarino, A.; Boelaert, J. R.; Cassone, A.; Majori, G.; Cauda, R.; Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infectious Diseases* **2003**, *3*, 722. [Crossref] [PubMed]
15. Shahjahan, M. M.; Reemergence of Chloroquine (CQ) analogs as Multi-targeting antimalarial agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *90*, 280. [Crossref] [PubMed]
16. Schwartzman, S.; Samson, C. M. Are the Current Recommendations for Chloroquine and Hydroxychloroquine Screening Appropriate? *Rheumatic Diseases Clinics of North America* **2019**, *45*, 359. [Crossref] [PubMed]
17. Eftekhari, R. B.; Maghsoudnia, N.; Dorkoosh, F. A.; Chloroquine: A brand-new scenario for an old drug. *Journal Expert Opinion on Drug Delivery* **2020**, *17*, 275. [Crossref] [PubMed]
18. Rosenthal, P. J.; *Antimalarial chemotherapy: mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery*. MD Humana Press: Totowa, 2001. [Crossref]

19. Coatney, G. R.; Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1963**, *12*, 121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Tao, C.-Y.; Shang, J.; Che, T.; Yu, D.; Jiang, Y.-M.; Liu, D.; Cheng, G.-Y.; Xiao, J.; Zhao, Z.-Z.; Impact of antimalarial (AM) on serum lipids in systemic lúpus erythematosus (SLE) patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2019**, *98*, 15030. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Cabral, R. T. S.; Klumb, E. M.; Carneiro, S.; Patients opinion and adherence to antimalarials in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis treatment. *Journal of Dermatological Treatment* **2019**, *31*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Hu, T. Y.; Frieman, M.; Wolfram, J.; Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nature Nanotechnology*, **2020**, *15*, 247. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Vincent, M. J.; Bergeron, E.; Benjannet, S.; Erickson, B. R.; Rollin, P. E.; Ksiazek, T. G.; Seidah, N. G.; Nichol, S. T.; Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* **2005**, *2*, 69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Ng, M.-L.; Tan, S.-H.; See, E.-E.; Ooi, E.-E.; Ling, A.-E.; Proliferative growth of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *Journal of General Virology* **2003**, *84*, 3291. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. a) Yan, Y.; Sun, Y.; Li, X.; Xu, K.-F.; Wei, Y.; Jin, N.; Jiang, C.; Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Research* **2013**, *23*, 300. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] b) Savarino, A.; Di Trani, L.; Donatelli, I.; Cauda, R.; Cassone, A.; New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infectious Diseases* **2006**, *6*, 67 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]. c) Shiryayev, S. A.; Mesci, P.; Pinto, A.; Fernandes, I.; Sheets, N.; Shresta, S.; Rarhy, C.; Huang, C.-T.; Strongin, A. Y.; Muotri, A. R.; Terskikh, A. V.; Repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for Zika Virus treatment and prophylaxis. *Scientific Reports* **2017**, *7*, 15771. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Li, J. J.; *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons: Hoboken, 2013. [[Crossref](#)]
27. a) Bortoli, R.; Santiago, M.; Chloroquine ototoxicity. *Clinical Rheumatology* **2007**, *26*, 1809. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] b) Liu, J.; Cao, R.; Xu, M.; Wang, X.; Zhang, H.; Hu, H.; Li, Y.; Hu, Z.; Zhong, W.; Wang, M.; Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* al. *Cell Discovery* **2020**, *6*, 1. [[Crossref](#)]
28. Delvecchio, R.; Higa, L. M.; Pezzuto, P.; Valadão, A. L.; Garcez, P. P.; Monteiro, F. L.; Loiola, E. C.; Dias, A. A.; Silva, F. J. M.; Aliota, M. T.; Caine, E. A.; Osorio, J. E.; Bellio, M.; O'Connor, D. H.; Rehen, S.; de Aguiar, R. S.; Savarino, A.; Campanati, L.; Tanuri, A.; Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses* **2016**, *8*, 322. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Zhang, S.; Yi, C.; Li, C.; Zhang, F.; Peng, J.; Qang, Q.; Liu, X.; Ye, X.; Li, P.; Yan, Q.; Guo, W.; Niu, X.; Feng, L.; Pan, W.; Qu, L.; Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus. *Antiviral Research* **2019**, *169*, 104547. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Zhou, P.; Yang, X. L.; Wang, X. G.; A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **2020**, *579*, 270. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Keyaerts, E.; Vijgen, L.; Maes, P.; Neyts, J.; Ranst, M. V.; In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2004**, *323*, 264. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Kono, M.; Tatsumi, K.; Imai, A. M.; Saito, K.; Kuriyama, T.; Shirasawa, H.; Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Research* **2008**, *77*, 150. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, X.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G.; Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research* **2020**, *30*, 269. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Ferner, R. E.; Aronson, J. K.; Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19: Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* **2020**, *369*, 1. [[Crossref](#)]
35. Yao, X.; Ye, F.; Zhang, M.; Cui, C.; Huang, B.; Niu, P.; Liu, X.; Zhao, L.; Dong, E.; Song, C.; Zhan, S.; Lu, R.; Li, H.; Tan, W.; Liu, D.; *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* **2020**, *1*. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Meo, S. A.; Klonoff, D. C.; Akram, J.; Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **2020**, *24*, 4539. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Monteiro, E. M. R.; Nascimento, M. F. L.; Brito, T. R. C.; Lima, M. C.; Sefair, L. R.; Pedrosa, M. M.; Chloroquine and COVID-19: Should We Care about Ototoxicity? *International Archives of Otorhinolaryngology* **2020**, *24*, 359. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Bigueti, C.; Marrelli, M. T.; Brotto, M.; Primum non nocere – Are chloroquine and hydroxychloroquine safe prophylactic/ treatment options for SARS-CoV-2 (COVID-19)? *Revista de Saúde Pública* **2020**, *54*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Cavalluzzi, M. M.; Mangiatordi, G. F.; Nicolotti, O.; Lentini, G.; Ligand efficiency metrics in drug discovery: The pros and cons from a practical perspective. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2017**, *12*, 1087. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Cavalluzzi, M. M.; Imbrici, P.; Gualdani, R.; Stefanachi, A.; Mangiatordi, G. F.; Lentini, G.; Nicolotti, O.; Human ether-à-go-go-related potassium channel: Exploring SAR to improve drug design. *Drug Discovery Today* **2020**, *25*, 344. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Lentini, G.; Cavalluzzi, M. M.; Habtemariam, S.; COVID-19, Chloroquine Repurposing, and Cardiac Safety Concern: Chirality Might Help. *Molecules* **2020**, *25*, 1834. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Mégarbane, B.; Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clinical Toxicology* **2020**, *1*. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]