



REVISTA ELETRÔNICA  
CIENTÍFICA DA UERGS

## Identificação de potenciais inibidores da enzima NS2B-NS3 do Zika vírus

**Renieidy Flávia Clemente Dias**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

E-mail: [flaviaufrgs04@gmail.com](mailto:flaviaufrgs04@gmail.com), <http://lattes.cnpq.br/6869862448886083>

ISSN 2448-0479. Submetido em: 22 jul. 2022. Aceito: 23 out. 2022.

DOI: <http://dx.doi.org/10.21674/2448-0479.83.258-266>

### Resumo

O vírus Zika (ZIKV) são flavivírus pertencentes à família *flaviviridae*, que são transmitidos pela picada do vetor infectado; nesse caso, mosquito do gênero *Aedes aegypti*. A replicação viral é função da proteína não estrutural NS3-pro que atua em associação com NS2B, aumentando a eficiência enzimática. Assim, esse domínio da protease NS2B-NS3 apresenta um alvo atrativo para o planejamento de novos fármacos antivirais. Diante disto, este artigo buscou abordar a importância farmacológica dos heterocíclicos benzotiazóis e trouxe exemplos de derivados benzotiazóis como novos candidatos a fármacos capazes de inibir a protease NS2B-NS3 do ZIKV.

**Palavras-chave:** NS2B-NS3; ZIKV; *Aedes aegypti*.

### Abstract

#### Identification of potential inhibitors of the Zika Virus NS2B-NS3 enzyme

The Zika virus (ZIKV) are flaviviruses belonging to the *flaviviridae* family, which are transmitted by the bite of an infected vector, in this case, a mosquito of the genus *Aedes aegypti*. Viral replication is a function of the non-structural protein NS3-pro that works in association with NS2B, increasing enzymatic efficiency. Thus, this domain of the NS2B-NS3 protease presents an attractive target for the design of new antiviral drugs. Therefore, this article sought to address the pharmacological importance of heterocyclic benzothiazoles and brought examples of benzothiazole derivatives as new drug candidates capable of inhibiting the NS2B-NS3 protease of ZIKV.

**Keywords:** NS2B-NS3; ZIKV; *Aedes aegypti*.

### Resumen

#### Identificación de posibles inhibidores de la enzima NS2B-NS3 del virus del Zika

El virus Zika (ZIKV) son flavivirus pertenecientes a la familia *flaviviridae*, que se transmiten por la picadura de un vector infectado, en este caso, un mosquito del género *Aedes aegypti*. La replicación viral es una función de la proteína no estructural NS3-pro que trabaja en asociación con NS2B, ampliando la eficiencia enzimática. Por ello, este dominio de la proteasa NS2B-NS3 presenta un objetivo atractivo para el diseño de nuevos fármacos antivirales. Frente a esto, el artículo buscó abordar la importancia farmacológica de los benzotiazoles heterocíclicos y trajo ejemplos de derivados de benzotiazol como nuevos candidatos a fármacos capaces de inhibir la proteasa NS2B-NS3 del ZIKV.

**Palavras clave:** NS2B-NS3; ZIKV; *Aedes aegypti*.



## Introdução

Os patógenos virais apresentam uma grande ameaça à saúde humana em todo mundo, pois são organismos capazes de causar doenças em um hospedeiro. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019, listou quatro infecções virais de dez doenças que apresentam um risco global, são elas: Vírus Influenza, Vírus Ebola, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e Vírus da Dengue (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). O estudo de sobrevivência do vírus, e como ele se comporta como hospedeiro, é fundamental para entender como prevenir a disseminação da doença, pois a falta de conhecimento sobre o mecanismo de atuação viral e a falta de estratégias terapêuticas nos deixa mais vulneráveis a estes patógenos.

O Zika vírus (ZIKV) foi isolado pela primeira vez de um macaco Rhesus em 1949, na região da floresta Zika, em Uganda, pelos cientistas Dick, Kitchen e Haddow que trabalhavam numa área de estudo da febre amarela, na África oriental (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). Em 1964, houve a primeira vez um relato publicado em revista científica de infecção humana por ZIKV, e os sintomas da doença pertenciam a um homem europeu de 28 anos que residiu em Uganda (SIMPSON, 1964).

Acelerando no tempo, em 2007, começaram a surgir os primeiros casos de surto de ZIKV, na ilha de Yap e estados federados da Micronésia. Estima-se que 73% da população tenha sido infectada com ZIKV (DUFFY et al., 2009). Já entre 2013 e 2014, surgiram aproximadamente 32.000 casos suspeitos de infecção pelo Zika, na polinésia francesa (AUBRY et. al, 2017).

No Brasil, o surto iniciou em meados de 2015, e logo em se espalhou na América do Sul e América Central. Entre 2015 e janeiro de 2018, o Brasil apresentou o maior número de infecções por ZIKV comparado a outros países da América Latina com um total de 137.288 casos (SAMPAIO et al., 2019).

Os surtos de ZIKV nas Américas representam uma mudança dramática no fenótipo do ZIKV; isto é, um vírus inofensivo que causa infecções isoladas, por vezes assintomáticas, para um vírus que já possui potencial para causar doenças generalizadas. Isso nos alerta para os desafios que precisaremos enfrentar como humanidade, buscando alternativas que possam ser atraentes para impedir esta replicação viral. Neste contexto, foi elaborado uma revisão que identifica os benzotiazóis como candidatos promissores a inibir a NS2B-NS3, o principal alvo responsável pela replicação do ZIKV.

## Zika vírus: origem, ciclo de transmissão e ciclo de replicação viral

O ZIKV é um membro da família *flaviviridae* de vírus com envelope, nomeado em homenagem ao primeiro vírus humano a ser descoberto, o vírus da febre amarela (do latim: “*flavus*”) (MUKHOPADHYAY; KUHN; ROSSMANN, 2005). O ZIKV se enquadra no gênero *flavivirus*, que também inclui uma série de patógenos, como dengue (DENV), vírus da encefalite transmitida por carrapatos (TBEV), vírus do Nilo ocidental (WNV), e o vírus da febre amarela (YFV).

O ZIKV é disseminado em ambos os ciclos, silvestre e urbano, por meio de seu vetor de mosquitos, principalmente através da picada das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (AYRES, 2016). O ZIKV já foi detectado em uma ampla variedade de fluidos corporais humanos como: sangue, urina, saliva, sêmen, secreção vaginal. Há relatos de casos de que, a infecção por ZIKV ocorre através da transmissão sexual e esses estudos determinaram a presença do ZIKV com mais de 100 dias após o ato sexual no organismo humano. Além da transmissibilidade vetorial e sexual, os sintomas costumam ser apresentados como: erupção cutânea aguda, febre, artrite, conjuntivite, com possível dor de cabeça e vômitos. Outro sinal de infecção pelo ZIKV é o sintoma neurológico mais comum associado à infecção em adultos, a síndrome de Guillain-Barré (GBS) (PARDY; RICHER, 2019).

Contudo é de suma importância compreender como ocorre a replicação do ZIKV e porque é tão importante saber sobre as proteínas não-estruturais do seu genoma, de modo que possamos barrar a replicação viral.

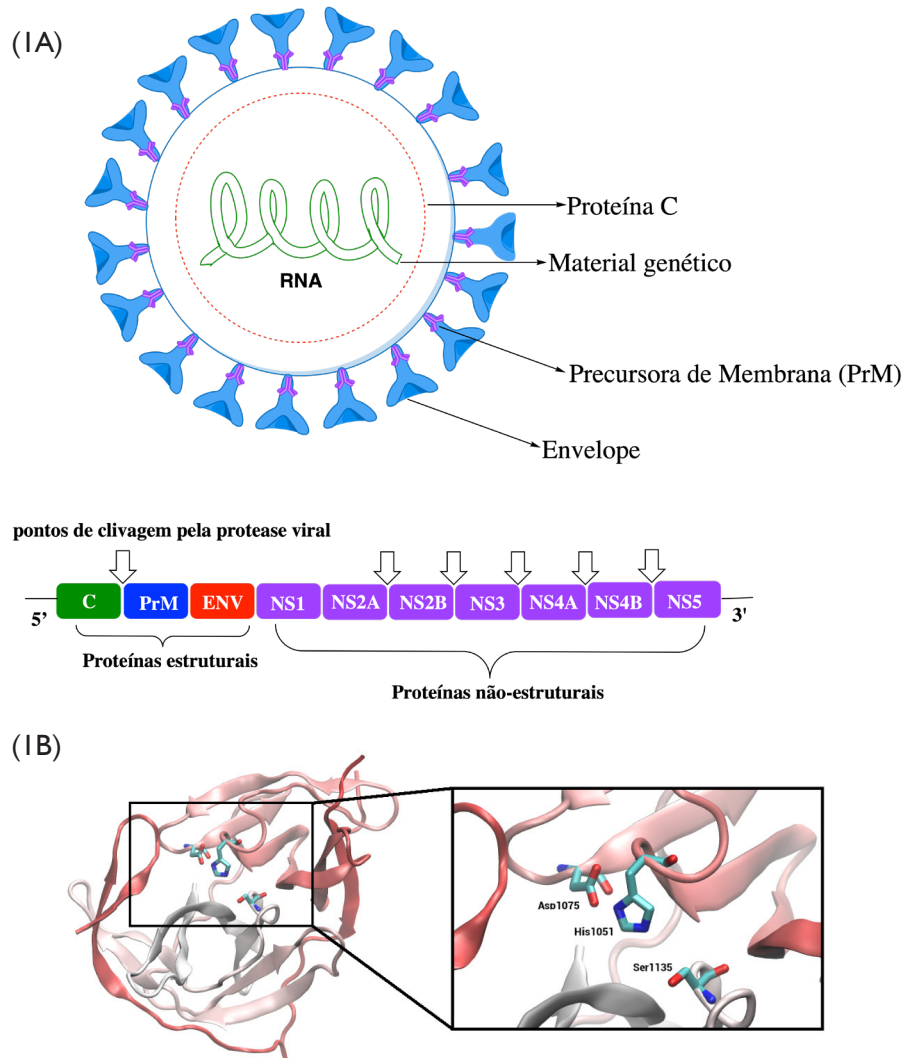
O modo de replicação de um vírus biológico pode ser explicado de forma análoga a um vírus de computador. Por exemplo, o vírus de computador faz cópias de si mesmo na memória de um computador e depois se transfere para outros computadores, isto é, da mesma forma que um vírus biológico, ele apenas carrega informações\_ instruções ou genes\_ e não possui metabolismo próprio, tornando-se um parasita por necessitar do maquinário celular de um hospedeiro para existir. Este é o princípio de mecanismo de ação ZIKV.

Compreendido o modo de ação, vamos entender, a estrutura do RNA viral do Zika vírus.

O ZIKV contém um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo com envelope. Durante o processo de infecção, as proteínas do envelope (**E**) do ZIKV ligam-se aos receptores da célula hospedeira e a partícula viral a ser endocitada liga-se a proteínas receptoras específicas concentradas em determinados locais da membrana plasmática.

A proteína (**E**) facilita a fusão do vírus com a membrana plasmática, resultando na liberação do RNA viral no citoplasma da célula hospedeira. A tradução do genoma do RNA ocorre no retículo endoplasmático (**RE**). O RNA é traduzido em uma única poliproteína que são clivadas pelas proteases hospedeiras e pelas proteases virais em três proteínas estruturais consideradas: cápsideo [**C**]; precursora de membrana [**prM**]; envelope [**Env**] (Figura 1a). As outras sete proteínas não-estruturais (**NS**) são divididas em: **NS1**, **NS2A**, **NS2B**, **NS3**, **NS4A**, **NS4B** e **NS5** (Figura 1a). As proteínas estruturais são designadas para participar da montagem de novos vírus, enquanto as proteínas não-estruturais estão envolvidas na replicação do RNA viral (TAN et al.,2020).

**Figura I - Estrutura dos flavivírus e seu genoma (1a) e Estrutura de cristal de raios-X da protease NS2B-NS3 do vírus Zika em sua conformação catalítico ativa (código do PDB: 5LC0) (1b)**



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A protease viral **NS2B-NS3** apresenta uma tríade catalítica (Figura 1b), localizada no domínio **NS3** que compreende os resíduos Ser 1135, His 1051 e Asp 1075. Essa tríade catalítica está envolvida na clivagem da poliproteína viral. NS2B está associada a NS3 como cofator (VOSS; NITSCHKE, 2020). Durante a replicação viral pode haver determinadas mutações que podem levar ao desenvolvimento de resistências a ações dos medicamentos. É bem conhecido de experiências anteriores com HIV que as proteases virais enfrentam uma maior barreira de resistência para inibidores do sítio ativo, do que para candidatos direcionados a um sítio alostérico, porque as mutações no centro catalítico levam a perda de atividade enzimática, e consequentemente, o sítio ativo da NS2B-NS3 se torna altamente conservado entre os flavivírus (VOSS; NITSCHKE, 2020).

## Núcleo benzotiazol e sua importância farmacológica

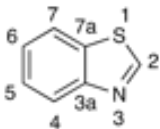
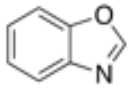
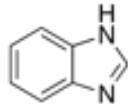
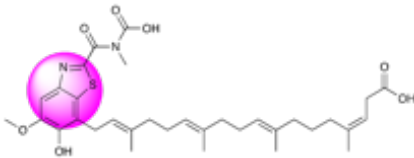
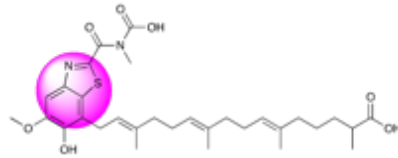
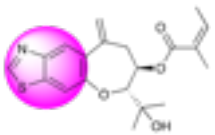
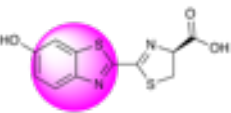
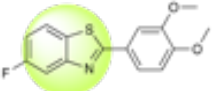
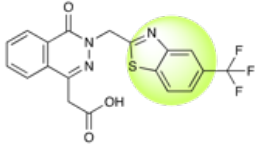
Os heterocíclicos desempenham um importante papel no planejamento de novos candidatos a fármacos (THOMAS *et al.*, 2011). Um composto heterocíclico é aquele que contém um anel cíclico formado por mais de um átomo, isto é, um anel formado apenas por carbono é chamado de anel homocíclico, se o anel contém outro átomo além de carbono como nitrogênio (N), enxofre (S) e oxigênio (O) no sistema do anel é referido como heterocíclico. Em vários compostos, o benzeno é fundido com o sistema heterocíclico de 5 membros como o benzo[d]tiazol, benzo[d]imidazol, benzo[d]oxazol que são sintetizados devido à sua atividade farmacológica (Tabela 1). Os benzotiazóis são uma classe importante de heterocíclicos que funciona como um “scaffold” para o desenho de novos candidatos a fármacos. O sistema do anel benzeno está fundido com a posição 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> do anel tiazol formando o benzo[d]tiazol que é completamente planar (Tabela 1). Em síntese, o sistema bicíclico tem sido encontrado em vários compostos naturais e sintéticos, e desde então, suas propriedades farmacêuticas se tornaram difundidas.

Alguns exemplos de moléculas bioativas que apresentam o núcleo benzo[d]tiazol, na sua estrutura, que podem ser vistas na tabela 1, que é o caso eritrazol A e B. Estas moléculas foram isoladas do extrato das cepas da bactéria gram-negativa *eritobacter citreus* e apresentaram atividade antitumoral (HU; MACMILLAN, 2011). Outro exemplo de composto bioativo que contém o anel benzotiazol é o sesquiterpenóide do tipo bisabolano encontrado nas raízes da *Ligularia dentata (compositae)*, que possui propriedades medicinais, sendo que na China a raiz da planta é usada como erva para facilitar a respiração, estimular o fluxo sanguíneo, reduzir a inflamação, aliviar a dor, parar a tosse e diminuir secreções produzidas durante determinadas viroses (BABA; YAIOTA; KIKUCHI, 2007).

Dando continuidade a série de exemplos, a D-luciferina (Tabela 1) possui finalidades bioanalíticas nas áreas médicas (diagnósticos e estudos pré-clínicos de patologias como infecções bacterianas, virais e câncer) (OLIVEIRA *et al.*, 2013) – sendo o anel tiazol o principal responsável pela bioluminescência da molécula (TAKAKURA, 2021).

Os benzotiazóis também podem ser encontrados como núcleos centrais em fármacos sintetizados. Esses fármacos apresentam notáveis atividades biológicas, que é o caso do Zopolrestat (MYLARI *et al.*, 1991) (Tabela 1) usado no tratamento de diabetes, o GW610 é um potente antitumoral (MORTIMER *et al.*, 2006).

**Tabela 1 – Núcleo benzotiazol presente em compostos naturais e sintéticos com aplicações farmacêuticas**

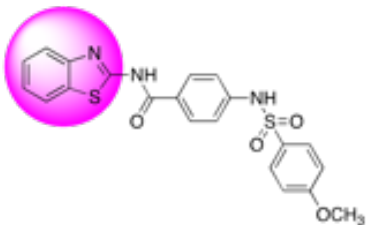
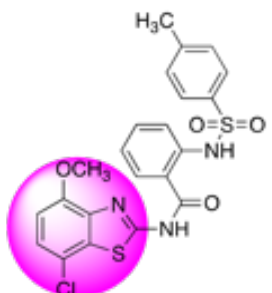
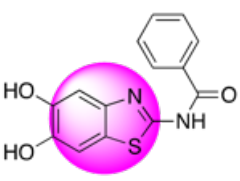
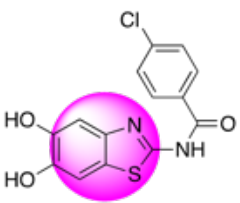
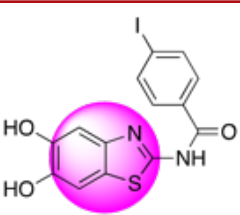
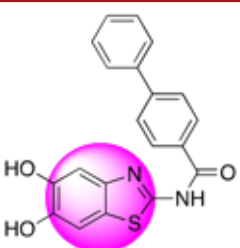
		 benzo[d]tiazol	 benzo[d]oxazol	 1H-benzo[d]imidazol
Fonte	Espécie	Molécula	Atividade ou aplicação biológica	Referência
Natural	erythrobacter sp.	 Eritrazol B	Antitumoral	HU; MACMILLAN, 2011.
		 Eritrazol A		
Natural	Ligularia dentata	 8@-angeloyloxy-5,10@-epoxythiazolo[5,4-a]biasabola-1,3,5,7(14)-tetraene-4,11-diol	Erva medicinal reduz inflamação; alivia tosse; ajuda na respiração.	BABA; YAIOTA; KIKUCHI, 2007.
Natural	Photinus pyralis Oplophorus gracilirostris	 D-luciferina	Ensaio genéticos, ensaios bioquímicos, imageamento de tumores e infecções, dentre outros.	OLIVEIRA et al., 2013; SYED; ANDERSON, 2021.
Sintético	-	 (GW610, NSC 721648)	Antitumoral	MORTIMER et al., 2006.
Sintético	-	 Zopolrestat	Usado no tratamento de diabetes	MYLARI et al., 1991.

### Derivados benzotiazóis como potenciais inibidores da enzima NS2B-NS3 do Zika vírus

Lee e colaboradores (2017), após realizarem uma triagem por HTS (do inglês, *high throughput screening*) de mais de 40.000 compostos contra a enzima NS3-NS4A do vírus da hepatite C, identificaram candidatos promissores para o desenvolvimento de antivirais específicos contra o ZIKV. A forte semelhança estrutural da

região catalítica entre as proteases do ZIKV NS2B-NS3 e NS3/NS4A do vírus hepatite C fez com que fossem testados 71 compostos inibidores da NS3/NS4A do vírus hepatite C. Foram identificados 10 compostos com valor de  $IC_{50} < 50 \mu M$  para protease NS2B-NS3 ZIKV. Dentre essa seleção de 10 compostos, os compostos 1 e 2, derivados de benzotiazóis apresentaram  $IC_{50}$  de  $5,2 \mu M$  e  $4,1 \mu M$ , respectivamente (Tabela 2).

**Tabela II** – Estruturas químicas dos compostos que demonstraram inibição contra a protease NS2B-NS3 do ZIK

Nº	Composto	$IC_{50}$	Referência
1		$5,2 \mu M$	Lee et al., 2021.
2		$4,1 \mu M$	Lee et al., 2021.
3		$9,19 \mu M$	Maus et al., 2021.
4		$6,66 \mu M$	Maus et al., 2021.
5		$0,67 \mu M$	Maus et al., 2021.
6		$1,22 \mu M$	Maus et al., 2021.

Maus e colaboradores (2021) sintetizaram uma série de derivados benzotiazóis (Tabela 2) inibidores alostéricos da protease NS2B-NS3 do ZIKV e avaliaram a atividade antiviral. O composto que apresentou melhor inibição contra a protease NS2B-NS3 do ZIKV foi o composto **3** com  $IC_{50}$  de  $0,67 \mu M$ . Na sequência o composto **6** apresentou  $IC_{50}$  de  $1,22 \mu M$ . Os compostos **3** e **4**, apresentaram  $IC_{50}$  de  $9,19 \mu M$  e  $IC_{50}$  de

6,66  $\mu\text{M}$ , respectivamente. A partir de uma relação estrutura química e atividade biológica entre os inibidores **3** e **5**, foi observado que a adição de halogênio no anel melhorou a potência em 13 vezes mais. Através de uma relação estrutura química-atividade entre os inibidores **3** e **6**, foi observado que a potência melhorou 7 vezes mais quando foi adicionado um substituinte fenila ao composto **3**. Nos exemplos citados mostram que grupos retiradores melhoraram a atividade biológica contra a protease do ZIKV. Embora vários inibidores da protease NS2B-NS3 estejam sendo estudados, ainda é um desafio encontrar um inibidor que se encaixe no sítio ativo de forma eficaz, pois o sítio ativo é flexível e está exposto a outros interferentes no meio biológico, como solventes por exemplo (Lee *et al.*, 2017).

## Considerações finais

As infecções por ZIKV são uma preocupação de saúde global atual devido ao risco de microcefalia em recém-nascidos e a síndrome de Guillain-Barré em adultos. Como não há agentes contra ZIKV aprovado e não há estratégias de vacinação disponíveis é importante a identificação de novos inibidores da protease NS-2B-NS3 do ZIKV. O intuito do manuscrito foi ressaltar a importância farmacológica dos benzotiazóis, versando sobre os híbridos benzotiazóis que apresentam uma alternativa promissora para inibir a protease NS2B-NS3 do ZIKV. Os resultados reportados por Lee e colaboradores (2017) e Maus e colaboradores (2021) despertam o interesse dos cientistas para essa classe de moléculas a fim de traçar o seu perfil farmacofórico e promover as melhorias dos perfis farmacodinâmicos contra a protease NS2B-NS3 do ZIKV.

## Agradecimentos

Agradeço à financiadora FAPEMIG do estado de Minas Gerais, à Universidade Federal de Uberlândia (UFU), ao portal de periódicos CAPES pelo acesso Scinfinder, ao programa *Reaxys Advisor* da ELSEVIER pela concessão do acesso à base de dados REAXYS.

## Referências

- AUBRY, M. *et al.*; Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. **Emerging infectious diseases**. v.23, n. 4, p. 669-672, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2304.161549>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- AYRES, C.F.C. J. Identification of Zika virus vectors and implications for control. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n.3, p. 278-279, 2016. Disponível em: [https://doi.org/doi:10.1016/s1473-3099\(16\)00073-6](https://doi.org/doi:10.1016/s1473-3099(16)00073-6). Acesso em: 19 jul. 2022.
- BABA, H.; YAOITA, Y.; KIKUCHI, M.; Sesquiterpenoids and Lactone Derivatives from *Ligularia dentata*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 90, n.5, p. 1028-1037, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hlca.200790086>. Acesso em: 19 jul. 2022.
- DICK, G. W; KITCHEN, S.F; HADDOW, A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v.46, n.5, p.509-520, 1952. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4). Acesso em: 18 jul. 2022.
- DUFFY, M.R *et al.*; Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal Of Medicine**. v.360, n. 24, p. 2536-2543, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- HU, Y.; MACMILLAN, J. B.; Erythrazoles A–B, Cytotoxic Benzothiazoles from a Marine-Derived *Erythrobacter* sp. **Organic Letters**, v.13, n.24, p. 6580-6583, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ol202944g>. Acesso em: 19 jul. 2022.

LEE, H. *et al.*; Identification of novel small molecule inhibitors against NS2B/NS3 serine protease from Zika virus, **Antiviral Research**, v.139, n.49, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.12.016> Acesso em: 11 ago. 2022.

MAUS, H. *et al.*; SAR of novel benzothiazoles targeting an allosteric pocket of DENV and ZIKV NS2B/NS3 proteases, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 47, p.116392, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116392>. Acesso em: 21 jul. 2022.

MORTIMER, C. G. *et al.*; Antitumor Benzothiazoles. 26.12-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a Simple Fluorinated 2-Arylbenzothiazole, Shows Potent and Selective Inhibitory Activity against Lung, Colon, and Breast Cancer Cell Lines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n.1, p.179–185, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm050942k>. Acesso em: 19 jul. 2022.

MUKHOPADHYAY, S; KUHN, R.J; ROSSMANN, M.G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Review Microbiology**, v. 3, n.1, p. 13-22, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmi-cro1067>. Acesso em: 19 jul. 2022.

MYLARI, B.L *et al.*; Novel, potent aldose reductase inhibitors: 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl] methyl]-1-phthalazineacetic acid (zopolrestat) and congeners. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.34, n.1, p.108-122,1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm00105a018>. Acesso em: 19 jul. 2022.

OLIVEIRA, A. G. *et al.*; Bioluminescência de fungos: distribuição, função e mecanismo de emissão de luz. **Química Nova**, v. 36, n. 2, p. 314-319, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000200018>. Acesso em: 22 jun. 2022.

PARDY, R.D; RICHER, M.J; Zika Virus Pathogenesis: From Early Case Reports to Epidemics. **Viruses**, v.11, n.10 p.886, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v11100886>. Acesso em: 19 jul. 2022.

SAMPAIO, G. S. *et al.*; Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947- 2018: revisão da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.28, n.2, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742019000200022>. Acesso em: 19 jul. 2022.

SIMPSON, D. I. H. Zika virus infection in man. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.58, n.4, p.335-338, 1964. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(64\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0035-9203(64)90200-7). Acesso em: 18 jul. 2022.

SYED, J.A.; ANDERSON, J. C. Applications of bioluminescence in biotechnology and beyond. **Chemical Society Reviews**, v. 50, p. 5668–5705, 2021. Disponível em: <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1039/D0CS01492C>. Acesso em: 20 ago. 2022.

TAKAKURA, H. Molecular Design of d-Luciferin-Based Bioluminescence and 1,2-Dioxetane-Based Chemiluminescence Substrates for Altered Output Wavelength and Detecting Various Molecules. **Molecules**, v. 26, n. 6, p.1618, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26061618>. Acesso em: 19 jul. 2022.

TAN, T.Y. *et al.*; Capsid protein structure in Zika virus reveals the flavivirus assembly process. **Nature Communications**, v.11, n.895, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14647-9>. Acesso em: 19 jul. 2022.

THOMAS, K.D. *et al.*; New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.46, n. 6, p. 2503–2512, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.039>. Acesso em: 19 jul. 2022.



VOSS, S.; NITSCHKE, C. Inhibitors of the Zika virus protease NS2B-NS3. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.30, n.5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.126965>. Acesso em: 19 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022. **Ten threats to global health**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em: 20 jan. 2022.

