

# Boletim

## TÉCNICO SIF

Número 02 - Volume 01  
Abril 2021

*Polifenóis de fibras florestais  
com atividade antiviral contra o  
vírus sars-cov-2: uma revisão*

*Marcelo Moreira da Costa et al.*

## POLIFENÓIS DE FIBRAS FLORESTAIS COM ATIVIDADE ANTIVIRAL CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2: UMA REVISÃO

Marcelo Moreira da Costa<sup>2\*</sup>, Julia de Cristo Figueiredo<sup>3</sup> e Maria Tereza Angeletti Nunes<sup>4</sup>

<sup>2</sup> Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Engenharia Florestal, Viçosa, MG - Brasil. E-mail: <mmdc@ufv.br>.

<sup>3</sup> Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Ciências Ambientais e Florestais, Seropédica, RJ - Brasil E-mail: <julia.figueiredo@ufv.br>.

<sup>4</sup> Universidade Federal de Viçosa, laboratório de celulose e papel, Viçosa, MG - Brasil. E-mail: <maria.angeletti@ufv.br>.

\*Corresponding author.

*RESUMO*– O Brasil chama atenção pela alta biodiversidade e disponibilidade da biomassa florestal. O conhecimento de **polifenóis**, principalmente, **bioflavonóides** de espécies florestais, com grande potencial como agente antiviral (fitofármacos) é estratégico no tratamento terapêutico contra o SARS-CoV-2, novo coronavírus. Particularmente, nos extratos de espécies florestais tropicais, esses bioflavonóides podem ser encontrados em uma gama de compostos químicos, que têm diversos efeitos bioquímicos, e alguns apresentam atividade antiviral comprovada, tais como: kaempferol, herbacetina, quercetina, roifolina, pectolarina, rutina e quercetina-polioses. Vários trabalhos apontam a protease SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> como o principal desafio dos SARS-CoVs, já que a mesma é responsável pela replicação do vírus. Por consequência, é o alvo ideal para identificação e desenvolvimento de agentes inibidores da atividade antiviral. Seguindo a mesma linha de raciocínio, outro trabalho demonstrou o potencial inibidor de vários bioflavonóides por estudo de ancoramento molecular da principal protease 3CL<sup>pro</sup>/M<sup>pro</sup> @ PDB ID: 6LU7 do SARS-CoV-2. Foi demonstrado na literatura especializada que os bioflavonóides apresentam baixa toxicidade na dieta humana. Portanto, o principal objetivo desta revisão de literatura é contribuir com uma alternativa a ser considerada para o enfrentamento da COVID-19 com fitofármacos de baixo custo. É importante salientar que o conhecimento da atividade antiviral destes bioflavonóides de biomassa florestal é estratégico no combate a longo prazo ao vírus SARS-CoV-2, bem como de novas pandemias decorrentes do mesmo, ou de outros vírus da família SARS CoV.

*Keywords:* SARS-CoV-2; Fitofármaco; Ancoramento molecular.



## 1. INTRODUÇÃO

Desde a primeira epidemia de SARS-CoV em 2003 ficou evidente a recorrência de vírus da família do coronavírus (SARS-CoVs), prevenindo um cenário futuro de pandemia. O surgimento do SARS-CoV-2 demonstrou de fato essa tendência de uma nova doença zoonótica em escala pandêmica, tal como da síndrome respiratória aguda grave COVID-19. Essa revisão de literatura foca, principalmente em alternativas terapêuticas voltadas ao enfrentamento da COVID-19.

Segundo a literatura especializada, os primeiros trabalhos relacionados à severidade da doença podem mostrar uma taxa de mortalidade de cerca de 3% a 6%, embora essa taxa possa subir de 43% a 55% para faixa etária acima de 60 anos (Donnelly et al., 2003). A primeira epidemia de SARS-CoV em 2003 acabou sendo controlada, mas os vírus da família do coronavírus (SARS-CoVs) foram detectados em repositórios naturais na China, tais como os morcegos (Li et al., 2005; Lau et al., 2005). Na sequência, coronavírus tem infectado o ser humano, e desde então foram identificados, incluindo HCoV NL63 em 2004, HKU1 em 2005, MERS-CoV em 2012 (Liu et al., 2017), sendo o último responsável pela pandemia da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Portanto, é evidente uma tendência possível de recorrência da SARS ou de doenças perigosas relacionadas (Ren et al., 2013; Kilianski et al., 2013).

Assim, como previsto anteriormente, a ocorrência do novo coronavírus (SARS-CoV-2 de 2019), demonstrou de fato essa tendência do surgimento de uma nova doença de escala pandêmica. O desenvolvimento de fitofármacos de baixo custo, com atividade antiviral comprovada, contra o SARS-CoV-2, e outros vírus da família, é de suma importância. Por outro lado, tal desenvolvimento permanece um desafio formidável, com impacto positivo ao enfrentamento do surto atual, mas também uma medida preventiva contra surtos futuros de potenciais novos vírus da família dos coronavírus.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A biodiversidade brasileira, privilegiada pelo clima tropical, é uma fonte inesgotável com potencial para a descoberta de fitofármacos. Atualmente, a maioria dos fármacos em uso clínico são de origem

natural ou foram desenvolvidos via síntese química a partir de produtos naturais (Baker et al., 2007), os quais possuem relativamente maior custo de produção. Embora existam, nos dias atuais, diversas estratégias e metodologias disponíveis para que se possa sintetizar e descobrir novos fármacos, a extração química de produtos naturais representa uma destas alternativas de maior sucesso (Mann et al., 1992), com baixo custo operacional. Muitos metabólitos secundários, tais como os bioflavonóides, se notabilizaram como matérias-primas valiosas para a produção de inúmeros medicamentos contemporâneos (Seri et al., 2019; Cragg et al., 2004; Wall, 1993). Este fato comprova que a parceria entre químicos medicinais e químicos de produtos naturais é estratégica para a descoberta de fármacos inovadores (Lombardino e Lowe, 2004), reafirmando a capacitação efetiva inspirada em substâncias naturais (Barreiro e Bolzani, 2009).

Os bioflavonóides são um tipo importante de produtos naturais presentes na biomassa vegetal, denominado quimicamente por 4-oxo-flavonóides (Figura 1). Usualmente, é a designação dada a um grande grupo de metabólitos secundários da classe dos polifenóis, componentes de baixo peso molecular encontrados em diversas espécies vegetais e em algumas frutas.

Particularmente, nos extratos de espécies florestais tropicais, esses bioflavonóides podem ser encontrados em uma vasta gama de compostos químicos. Esses compostos químicos têm diversos efeitos bioquímicos e antioxidantes associados a várias doenças (Burak e Imen, 1999; Ovando et al., 2009; Lee et al., 2009), e com a capacidade de controlar as principais funções das enzimas celulares (Frabasil

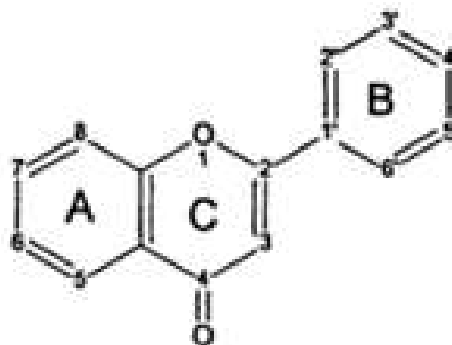


Figura 1 – Estrutura básica dos 4-oxo-flavonóides (Bioflavonóides)

et al., 2017). Curiosamente, entre vários compostos alguns bioflavonóides também têm atividade antiviral (Zakaryan, et al., 2017). Foi relatado que *apigenina*, *luteolina*, *quercetina*, *amentoflavona* (Ryu et al., 2010), *daidzeína*, *puerarina*, *epigallocatequina*, *galato de epigallocatequina*, *galato de galocatequina* (Nguyen et al., 2012) e *kaempferol* (Schwarz et al., 2014) inibiram a atividade proteolítica da enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> (3 chymotrypsin-like protease 3CL). Portanto, nestes casos presume-se que o efeito antiviral esteja diretamente vinculado a ação de suprimir a atividade da enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup>.

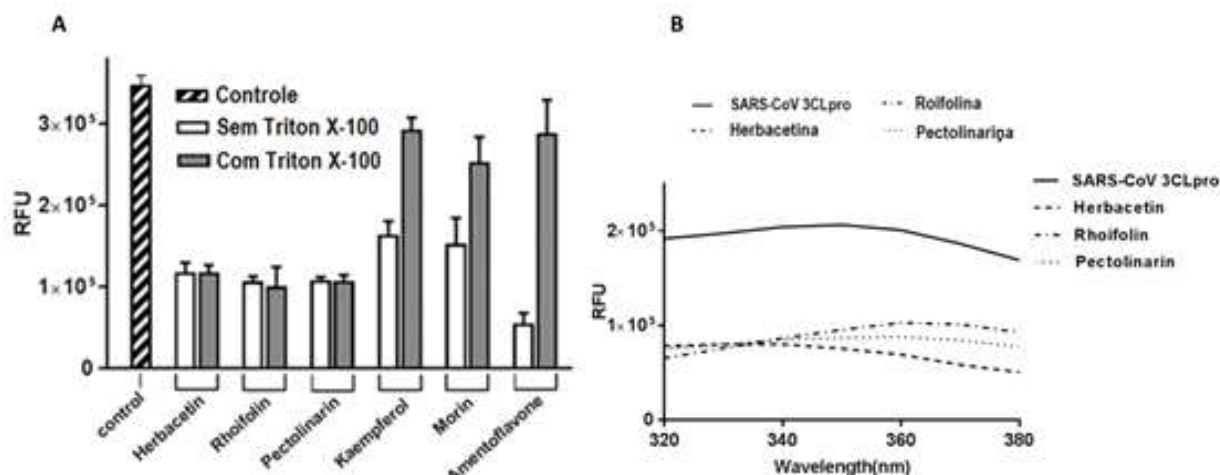
A enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup>, é uma proteína não estrutural responsável pela replicação do vírus, contendo um resíduo de triptofano (Trp31), com fluorescência, na entrada do domínio catalítico (site ativo). Portanto, a confirmação de uma alteração na fluorescência pode indicar uma interação química resultando em um impedimento da atividade do site. O domínio catalítico da enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> usado no estudo de Seri et al. (2019), exibe um pico de fluorescência a 340 nm de comprimento de onda máximo. Pesquisadores mencionam que a enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> é o alvo ideal para identificação e desenvolvimento de agentes inibidores da atividade antiviral (ul Qamar et al., 2020). Estudos prévios com a enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> mostraram elevada efetividade da *herbacetina*, *roifolina* e *pectolarina* (Figura 2B), entre uma relação de 64 bioflavonóides

(Seri et al., 2019). Curiosamente, os três compostos inibidores reduziram significativamente a intensidade de fluorescência do domínio catalítico em comparação com outros.

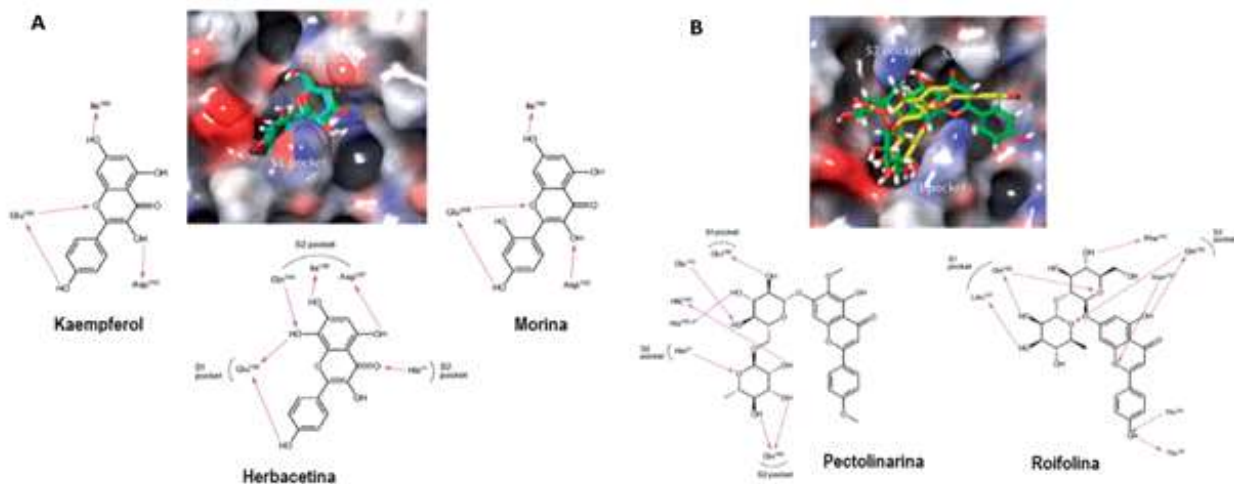
A diminuição da intensidade de emissão mensurada por RFU (Unidades de Fluorescência Relativa) confirmou a possível formação de um complexo biológico entre o domínio catalítico e os compostos inibitórios bioflavonóides.

A herbacetina, diferentemente de seus análogos *kaempferol* e *morina*, apresenta duas hidroxilas adjacentes em uma distância de 2,33 Å podendo ligar-se, simultaneamente, com dois sites da enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> (Figura 3A). Especialmente, no caso da herbacetina a principal força de ligação foi impulsionada pela presença do grupo hidroxila adicional na posição 8 do anel A (Figura 1), em comparação a quercetina e o kaempferol, que desempenham um papel crítico na ligação com Glu166 e Gln189, porém não conseguem promover a mesma inibição da fluorescência principalmente na presença de um detergente (0,01% de Triton X-100) (Figura 2A) (Seri et al., 2019).

A *roifolina* e *pectolarina* pertencem à família das flavonas, curiosamente, seus modos de ligação são diferentes daqueles dos três flavonóis acima mencionados (Figura 3A). *Aroifolina* e *pectolarina* (Figura 3B) possuem  $\alpha$ -L-ramnopiranosil  $\beta$ -D-



**Figura 2** – (A) Atividade inibitória do bioflavonóide (40 μM), com e sem 0,01% de Triton X-100 da enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> (Controle). Fluorescência relativa das unidades RFU; (B) Atividade inibitória do bioflavonóide (40 μM) na enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> (1 μM). RFU - Unidades de fluorescência relativa (Seri et al., 2019).



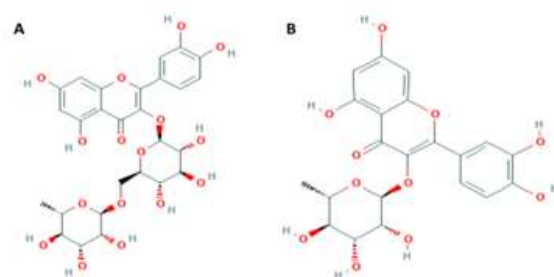
**Figura 3** – Complexos de bioflavonóides previstos com os sítios catalíticos da enzima SARS-CoV 3CLpro. (A) Locais de ancoragem S1 e S2 para *herbacetina*, *caempferol* e *morina* e (B) *roifolina* e *pectolinarina* foram representados pela superfície eletrostática do SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> (vermelho: negativo; azul: positivo; branco: sem carga). As setas rosa representam a interação das ligações de hidrogênio (Seri et al., 2019).

*glicopiranosídeo* e *L-manopiranosil*  $\beta$ -*D*-*glicopiranosídeo*, respectivamente. Os grupos de carboidratos volumosos adicionais estão ligados à posição 7 em substituição do grupo 7-hidroxil (Figura 3B). Em ambas as flavonas (*L-ramnopiranosil* e *L-manopiranosil*) observam-se duas hidroxilas adjacentes apontadas para a mesma direção posicionadas em C-2 e C-3.

A melhor afinidade do composto roifolina pode ser devido às ligações em sequência através dos sites S1, S2 e S3. Os sites presentes na enzima SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup>, o site polar S1, o site hidrofóbico S2 e o site S3 sem forte interação química. Observa-se na rotina um *flavonóide bioativo* da família das flavonas, a *L-ramnose*. Outros análogos a quercetina foram encontrados no gênero *Eucalyptus* (Figura 4B) (Santos, et al., 2014). Em ambos os casos a presença de um monossacarídeo *L-ramnose* pode ser importante na complexação com a enzima responsável pela replicação do coronavírus de acordo com o estabelecido com compostos modelos (Seri et al., 2019).

Recentemente, foi mencionado que a principal protease presente no SAR-CoV-2 (3CL<sup>pro</sup>/M<sup>pro</sup> @ PDB ID: 6LU7), compartilha 96% de similaridade com a proteína do SARS-CoV (3CL<sup>pro</sup>/M<sup>pro</sup> @ PDB ID: 2GTB) (Xu et al., 2020). PDB é um arquivo global para as estruturas cristalinas de macromoléculas

biológicas (Berman et al., 2002). Certamente, além destes bioflavonóides acima mencionados, uma gama de compostos pode ser encontrada nos extratos hidroalcoólico e alcoólico, principalmente da casca/frutos/flores/raízes de espécies florestais plantadas em escala comercial, bem como de espécies florestais nativas específicas conforme citações da literatura e mencionadas nos itens a seguir: Item A - (i) *Eucalyptus* spp; (ii) *Corymbia* spp (Ângelo, et al. 2014); (iii) *Acacia* spp (Xiong et al., 2017) (iv) e *Bauhinia longifolia* (Fabaceae) ricos em *bioflavonóides* diversos e *quercetina* bem como compostos parecidos (kaempferol, herbacetina, quercetrina); Item B - (v) *Zanthoxylum rhoifolium* (*Rutacea*) (Refaat e Yehia, 2015; Krause et al., 2013) apresenta extrato bruto



**Figura 4** – (A) Bioflavonóides de rutina combinam *quercetina* com um dissacarídeo (*quercetina-3-O-rutinosídeo*) (Pedriali, 2005); (B) Bioflavonóides de *quercitrina* combinam *quercetina* com um monossacarídeo *L-ramnose* (*quercetina-3-O-ramnosídeo*) (Santos et al., 2014).

rico em roifolina. Provavelmente, mais promissor dos componentes fitoterápicos; Item C - (vi) *Distictella elongata* (*Bignoniaceae*) apresenta extrato bruto rico em pectolarina (Simões et al., 2013) e Item D (vii) *Dimorphandra mollis* (*Fabaceae*) extrato bruto rico em rutina e taxifolina 3-O-ramnosídeo (Lorenzi e Matos, 2002; Joseph e Samuel, 2020).

Muitas das principais drogas sintéticas, atualmente usadas contra SARS-CoV-2 e outros vírus apresentam pelo menos uma semelhança quanto à presença de um carboidrato com duas hidroxilas adjacentes em configuração cis. Remdesivir desenvolvido pela Gilead Sciences contra o vírus Ebola e infecções pelo vírus Marburg tem sido usado em testes em andamento na China contra o SARS-CoV-2 (Taylor, 2020). Outros análogos tais como NITD008, 7-deaza-adenosina; Galidesivir apresentam atividade antiviral também. Por fim, Favipiravir-RTP (favipiravir-ribofuranosil-3'-trifosfato) foi aprovado na China como tratamento antiviral contra o coronavírus em ensaio clínico para 70 pacientes (Xu et al., 2020; Taylor, 2020).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura evidencia a necessidade de desenvolver o conhecimento e a utilização de plantas medicinais, i.e., polifenóis para tratamento terapêutico do SARS CoV-2. Em adição, a revisão demonstra o potencial da performance antiviral dos bioflavonóides, oriundos de essências florestais de fácil disponibilidade. As principais evidências dessa revisão, e suas respectivas contribuições científicas e/ou tecnológicas contra o SARS-CoV-2 são que a principal protease do SAR-CoV-2 (3CL<sup>pro</sup>/M<sup>pro</sup> @ PDB ID: 6LU7), guarda semelhança de 96.08% com a proteína do SARS-CoV (3CL<sup>pro</sup>/M<sup>pro</sup> @ PDB ID: 2GTB) (Gurung et al., 2020). Evidencia-se a facilidade de estabelecer interações químicas dessa protease com a *Isoflavona* e a *Myricitrina*, que apresentam energia de ligação, respectivamente de -29,57 e -22,13 kcal·mol<sup>-1</sup>, enquanto produtos atualmente comercializados no combate ao COVID19 como *Remdesivir* e *Nelfinavir* apresentam, respectivamente, -8,20 e -10,72 kcal·mol<sup>-1</sup> (ul Qamar et al, 2020). *Herbacetina*, *Pectolarina* e *Roifolina* comprovaram forte interação/afinidade química com SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup>. Estima-se que o processo de extração e a grande disponibilidade de biomassa florestal são os pontos fortes para indústria farmacêutica aderir

e operacionalizar em escala comercial com baixos custos de produção.

### 4. REFERÊNCIAS

- Baker, D.D., Chu, M., Oza, U., Rajgarhia, V.. "The value of natural products to future pharmaceutical discovery." *Natural product reports* 24.6 (2007): 1225-1244. Doi: <https://doi.org/10.1039/B602241N>
- Barreiro, Eliezer J., & Bolzani, Vanderlan da Silva. (2009). Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova*, 32(3), 679-688. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>
- Berman H. M. et al., "The protein data bank," *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, vol. 58, no. 6 I, pp. 899-907, 2002, doi: 10.1107/S0907444902003451.
- Buckwold, V. E., Wilson, R. J., Nalca, A., Beer, B. B., Voss, T. G., Turpin, J. A. et al. "Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses." *Antiviral research* 61.1 (2004): 57-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(03\)00155-4](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(03)00155-4)
- Burak M, Imen Y. Flavonoids and their antioxidant properties. *Turkiye Klin Tip Bil Derg* 1999;19:296-304.
- Cragg, G. M., and Newman, D. J.. "A tale of two tumor targets: topoisomerase I and tubulin. The Wall and Wani contribution to cancer chemotherapy." *Journal of Natural Products* 67.2 (2004): 232-244. Doi: <https://doi.org/10.1021/np030420c>
- Donnelly C. A.; Ghani A. C.; Leung G. M.; Hedley, A. J.; Fraser, C., Riley, S. et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361: 1761-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13410-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13410-1)
- Frabasile, S., Koishi, A. C., Kuczera, D., Silveira, G. F., Verri Jr, W. A., Dos Santos, C. N. D. et al. The citrus flavanone naringenin impairs dengue virus replication in human cells. *Sci Rep* 2017;7:41864
- Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A., & Al-Anazi, K. M. "Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 Mpro enzyme through in silico approach."

- Life Sciences* (2020): 117831. Doi: 10.1016/j.lfs.2020.117831
- Joseph SS, Samuel M (31 January 2020). “Gilead working with China to test Ebola drug as new coronavirus treatment”. Thomson Reuters. Archived from the original on 2020-01-31. Retrieved 2020-01-31.
- Kilianski A, Mielech AM, Deng X, Baker SC. Assessing activity and inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like and 3C-like proteases using luciferase-based biosensors. *J Virol* 2013;87:11955–62. Doi: 10.1128/JVI.02105-13
- Krause, M., Bonetti, A., Turnes, J., Dias, J., Miguel, M., Duarte, M.. (2013). FITOQUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE *Zanthoxylum rhoifolium* LAM., RUTACEAE - MINI REVISÃO. *Visão Acadêmica*. 14. 10.5380/acd.v14i4.33992.
- Lau, J. T., Yang, X., Pang, E., Tsui, H. Y., Wong, E., Wing, Y. K. SARS-related perceptions in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2005;11:417–24. doi: 10.3201/eid1103.040675
- Lee, Y. K., Yuk, D. Y., Lee, J. W., Lee, S. Y., Ha, T. Y., Oh, K. W. et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lipopolysaccharide-induced elevation of b-amyloid generation and memory deficiency. *Brain Res* 2009;1250:164–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.10.012>
- Li, W.; Shi, Z.; Yu, M.; Ren, W.; Smith, C.; Epstein, J. H. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005;310:676–9. doi: 10.1126/science.1118391
- Liu, P.; Shi, L.; Zhang, W.; He, J.; Liu, C.; Zhao, C., et al. “Prevalence and genetic diversity analysis of human coronaviruses among cross-border children.” *Virology journal* 14.1 (2017): 230. doi: 10.1186/s12985-017-0896-0
- Lombardino, J. G., and Lowe, J. A. “The role of the medicinal chemist in drug discovery—then and now.” *Nature Reviews Drug Discovery* 3.10 (2004): 853-862.
- Lorenzi, H e Matos, F.J.A. Título: Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Local: Nova Odessa, SP Editor: Instituto Plantarum Data: 2002.
- Mann, J.; *Murder, Magic, and Medicine*, Oxford University Press: Oxford, 1992, p. 1-16.
- Nguyen, T. T., Woo, H. J., Kang, H. K., Kim, Y. M., Kim, D. W., Ahn, S. A. et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett* 2012;34:831–8.
- Ovando C, Hernandez D, Hernandez E, Rodriguez, J. A., Vidal, C. A.. Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem* 2009;113:859–71. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.001>
- Pedriali, C. A., Síntese química de derivados hidrossolúveis da rutina: determinação de suas propriedades físico-químicas e avaliação de suas atividades antioxidantes. 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Tecnologia Bioquímica-Farmacêutica. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- Refaat, J., Desoukey, S. Y., Ramadan, M. A., & Kamel, M. S. “Rhoifolin: A review of sources and biological activities.” *Int. J. Pharmacogn* 2 (2015): 102-109. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.2(3).102-109
- Ren, Z., Yan, L., Zhang, N., Guo, Y., Yang, C., lou, Z. et al. The newly emerged SARS-like coronavirus HCoV-EMC also has an “Achilles’ heel”: current effective inhibitor targeting a 3C-like protease. *Protein Cell* 2013;4:248–50. doi: 10.1007/s13238-013-2841-3
- Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J. Y., Kim, D. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg Med Chem* 2010;18:7940–11947. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.035>
- Santos, A. E., Kuster, R. M., Yamamoto, K. A., Salles, T. S., Campos, R., de Menezes, M. D. et al. (2014). Quercetin and quercetin 3-O-glycosides from *Bauhinia longifolia* (Bong.) Steud. show anti-Mayaro virus activity. *Parasites & vectors*. 7. 130. 10.1186/1756-3305-7-130. <http://www.parasitesandvectors.com/content/7/1/130>
- Schwarz, S., Sauter, D., Wang, K., Zhang, R., Sun, B., Karioti, A. et al. Kaempferol derivatives as - antiviral drugs against the 3a channel protein of

coronavirus. *Planta Med* 2014;80:177–82. DOI: 10.1055/s-0033-1360277

Simões, L. R., Maciel, G. M., Brandao, G. C., Oliveira, A. B., & Castilho, R. O. “Chemical constituents of *Distictella elongata* (Vahl) Urb. (Bignoniaceae).” *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 85.3 (2013): 873-879. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0001-37652013000300003>

Taylor NP (24 January 2020). “Gilead mulls repositioning failed Ebola drug in China virus”. Fierce Biotech. Retrieved 31 January 2020.

ul Qamar, M. T., Alqahtani, S. M., Alamri, M. A., Chen, L. L.. “Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants.” *Journal of pharmaceutical analysis* (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.009>

Wall, M. E. In *Chronicles of Drug Discovery*;

Lednicer, D., ed.; ACS Professional Reference Book: Washington, 1993, vol. 3, p. 328-348.

Xiong, J., Grace, M. H., Esposito, D., Komarnytsky, S., Fei, W. A. N. G., & Lila, M. A. “Polyphenols isolated from *Acacia mearnsii* bark with anti-inflammatory and carbolytic enzyme inhibitory activities.” *Chinese journal of natural medicines* 15.11 (2017): 816-824. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(18\)30015-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(18)30015-3)

Xu Z., Peng C., Shi Y., Zhu Z., Mu K., and Wang X., “Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCov main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation,” vol. 1201, pp. 0–2, 2020.

Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Arch Virol* 2017; 162:2539–51. DOI: 10.1007/s00705-017-3417-y