

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
ESPECIALIZAÇÃO EM BIOLOGIA MOLECULAR - HABILITAÇÃO
BIOINFORMÁTICA**

ÉRICA LOUBACK DE OLIVEIRA

**CONTRIBUIÇÕES DA BIOINFORMÁTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS
TERAPÊUTICOS NA PANDEMIA DO SARS-CoV-2: UMA ANÁLISE
CIENCIOMÉTRICA**

DOIS VIZINHOS

2023

ÉRICA LOUBACK DE OLIVEIRA

**CONTRIBUIÇÕES DA BIOINFORMÁTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE
ALVOS TERAPÊUTICOS NA PANDEMIA DO SARS-CoV-2: UMA ANÁLISE
CIENCIOMÉTRICA**

**Contributions of bioinformatics to the identification of therapeutic targets
in the SARS-CoV-2 pandemic: A scientiometric analysis**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Biologia Molecular – Habilitação Bioinformática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Dra. Fernanda Ferrari

DOIS VIZINHOS

2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

CONTRIBUIÇÕES DA BIOINFORMÁTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS TERAPÊUTICOS NA PANDEMIA DO SARS-CoV-2: UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA

Trabalho de conclusão de curso de
Especialização apresentado como requisito
para obtenção do título de Especialista em
Biologia Molecular – Habilitação Bioinformática
da Universidade Tecnológica Federal do
Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Dra. Fernanda Ferrari

Data de aprovação: 28/fevereiro/2023

Nédia de Castilhos Ghisi

Doutorado

Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *campus* Dois Vizinhos

Deborah Catharine de Assis Leite

Doutorado

Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *campus* Dois Vizinhos

Fernanda Ferrari

Doutorado

Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *campus* Dois Vizinhos

DOIS VIZINHOS

2023

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

Marie Curie

RESUMO

O registro de uma nova síndrome respiratória aguda (COVID-19) na China no final de 2019, gerou um alerta de saúde pública em todo mundo. Desde a sua descoberta, a infecção causada pelo SARS-CoV-2 vem sendo estudada e apresentou um desafio na identificação de fármacos que possam atuar na prevenção ou tratamento da doença. O objetivo do trabalho foi investigar o estado atual do conhecimento sobre o uso da bioinformática na identificação de alvos terapêuticos para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos contra o SARS-CoV-2. Foi realizada uma revisão cienciométrica com base na literatura disponível nas bases de dados Web of Science (WoS). Foram levantados os trabalhos listados no período de 2019 até o primeiro semestre de 2022. O ano com maior quantitativo de publicações envolvendo a busca por alvos terapêuticos para Covid-19 usando bioinformática foi 2021. Os grupos de pesquisas que mais produziram foram de origem Indiana, seguido por China e Estados Unidos. O Brasil foi o décimo país com maior frequência de participação nas publicações, entretanto com uma centralidade igual a zero. Os principais alvos estudados foram a enzima ACE2 e a glicoproteína *Spike*, com a utilização de ferramentas como o *docking* molecular. O auxílio de ferramentas de bioinformática para a procura por alvos terapêuticos pode contribuir para uma resposta mais assertiva e, até mesmo, prever possíveis toxicidades dos medicamentos.

Palavras-chave: Coronavírus; Alvo molecular; Modelo computacional; Cienciométrica, Produção científica.

ABSTRACT

The registration of a new acute respiratory syndrome (COVID-19) in China at the end of 2019, generated a public health alert worldwide. Since its discovery, the infection caused by SARS-CoV-2 has been studied and presented a challenge in the identification of drugs that can act in the prevention or treatment of the disease. The objective of this work was to investigate the current state of knowledge about the use of bioinformatics in the identification of therapeutic targets for the development of vaccines and drugs against SARS-CoV-2. A scientometric review was performed based on the literature available in the Web of Science (WoS) databases. The works listed in the period from 2019 to the first half of 2022 were surveyed. The year with the highest number of publications involving the search for therapeutic targets for Covid-19 using bioinformatics was in 2021. The research groups that produced the most were of Indian origin, followed by China and the United States. Brazil was the tenth country with the highest frequency of participation in publications, however with a centrality equal to zero. The main targets studied were the ACE2 enzyme and the Spike glycoprotein, using tools such as molecular docking. The aid of bioinformatics tools for the search for therapeutic targets can contribute to a more assertive response and even predict possible drug toxicities.

Keywords: Coronavirus; Molecular target; Computational model; Scientometrics; Scientific production.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Coronavírus humanos (HCoVs) e seus hospedeiros	12
Figura 2 - Estrutura do SARS-CoV-2	14
Figura 3 - Aplicações da bioinformática.....	16
Figura 4 - Fluxograma de seleção de arquivos com base no PRISMA	21
Figura 5 - Distribuição global das principais publicações sobre pesquisas de alvos terapêuticos para Covid-19 com a utilização da bioinformática. 27	
Figura 6 - Rede de cooperação entre os países	28
Figura 7 - Clusters de palavras-chave com a rede de pesquisas	33
Figura 8 - Principais mecanismos de busca e palavras-chave	33
Figura 9 - Rede de colaboração entre as Instituições e países.....	34
Figura 10 - Principais autores e rede de cooperação	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de publicações e citações por ano.....	24
Gráfico 2 - Relação entre Frequência e Centralidade	29
Gráfico 3 - Categorias das publicações registradas de acordo com a temática.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégias de busca sobre utilização da bioinformática na identificação de alvos terapêuticos	20
Tabela 2 - Número de registros de artigos conforme a estratégia de busca.....	23
Tabela 3 - 10 artigos mais citados	25
Tabela 4 - 10 revistas científicas mais citadas	31
Tabela 5 - Frequência e centralidade de palavras-chave.....	32
Tabela 6 - 10 autores mais citados	36
Gráfico 4 - Principais aplicações de bioinformática utilizadas	37
Tabela 7 - Alvos para SARS-CoV-2	38
Tabela 8 - Fármacos potencialmente reaproveitáveis para Covid-19, avaliados com ferramentas de bioinformática	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Coronavírus e doenças associadas	12
3.2 SARS-CoV-2	14
3.3 Alvos terapêuticos	15
3.4 Bioinformática como ferramenta para identificação de alvos terapêuticos	16
3.5 Cienciometria	17
4 MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1 Critérios de inclusão	20
4.2 Critérios de exclusão	20
4.3 Análise de cienciometria	21
5 RESULTADOS	23
5.1 Levantamento bibliográfico e triagem de documentos	23
5.2 Publicações e citações ao longo do tempo	24
5.3 Índice H e artigos e mais citados	24
5.4 Identificação de países	26
5.5 Cooperações entre países e centralidade	27
5.6 Categoria dos registros e os 10 periódicos mais citados	30
5.7 Frequência e centralidade de palavras-chave	32
5.8 Rede de colaboração entre as Instituições e países	34
5.9 Bioinformática	36
5.9.1 Aplicações e ferramentas de bioinformática	36
5.9.2 Alvos terapêuticos identificados com a bioinformática	37
5.9.3 Reaproveitamento de medicamentos	39
6 DISCUSSÃO	42
8 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

Durante toda história, pandemias afetaram a humanidade, tornando-se sempre um problema de saúde pública. No final de 2019, a identificação de uma nova síndrome respiratória aguda, na China, trouxe mais um cenário de alerta mundial. Em janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto era uma emergência de saúde pública internacional, e em março a doença foi caracterizada como pandemia, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Além de afetar os sistemas de saúde, também causou impacto econômico global (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021).

O novo coronavírus é um vírus de fita simples envelopado pertencente aos betacoronavírus, que já causaram outros eventos de síndromes respiratórias, como o MERS-CoV, por exemplo (LOTFI; HAMBLIN; REZAEI, 2020). O genoma completo do RNA do vírus foi depositado em março de 2020 (GenBank: MN908947.3).

O SARS-CoV-2 tem algumas características genéticas que o tornam mais contagioso. A transmissão predominante é dada por gotículas ou partículas de aerossóis, sendo que o vírus pode infectar animais e seres humanos (WIERSINGA et al., 2020a). Nos humanos o SARS-CoV-2 usa o receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como mecanismo de entrada (HU, 2021). Uma vez na célula do hospedeiro, começa a progressão da infecção. A doença causada é a COVID-19 e o quadro clínico pode variar em relação a idade e comorbidades, infectando as vias respiratórias, intestino, coração e trato gastrointestinal (LOTFI; HAMBLIN; REZAEI, 2020).

A mais recente atualização pela Organização Mundial da Saúde (OMS), datada de 23 de outubro de 2022, indica que já foram registrados mais de 624 milhões de casos confirmados e mais de 6,5 milhões de mortes registradas no mundo pela COVID-19 (OMS, 2022). Com a situação emergencial e diante do agravamento e dos crescentes registros de casos nos últimos dois anos, muitos grupos de pesquisadores iniciaram estudos para identificação de possíveis alvos para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos. Nesse cenário, as análises computacionais são relevantes na busca por alvos terapêuticos, uma vez que com o uso da bioinformática é

possível identificar estruturas tridimensionais, 11 capacidade de ligantes proteicos, funções biológicas e sítios ativos, com maior rapidez e a partir de uma ampla base de dados preexistentes.

Desta forma, o levantamento da produção científica publicada no período da pandemia e a unificação das informações sobre o uso da bioinformática na busca por alvos terapêuticos para o SARS-CoV 2, possibilitará verificar as principais tendências na literatura e visualizar as possíveis lacunas nos estudos sobre esse assunto. Considerando que não existe na literatura atual, dados cienciométricos sobre o uso da bioinformática em estudos de alvos terapêuticos, a presente pesquisa poderá, por meio de indicadores bibliométricos da ciencimetria, contribuir para futuras pesquisas na área.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma abordagem cienciométrica sobre o uso da bioinformática na identificação de alvos terapêuticos para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos contra o SARS-CoV-2.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar quais são os alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2 identificados por meio da bioinformática;
- Verificar se as publicações levantadas indicam possíveis fármacos já existentes ou em desenvolvimento, identificados por meio da bioinformática;
- Verificar quais ferramentas de bioinformática foram utilizadas para a identificação dos possíveis alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2;
- Verificar a frequência e a centralidade entre os países nas publicações levantadas sobre uso da bioinformática na busca por alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2.

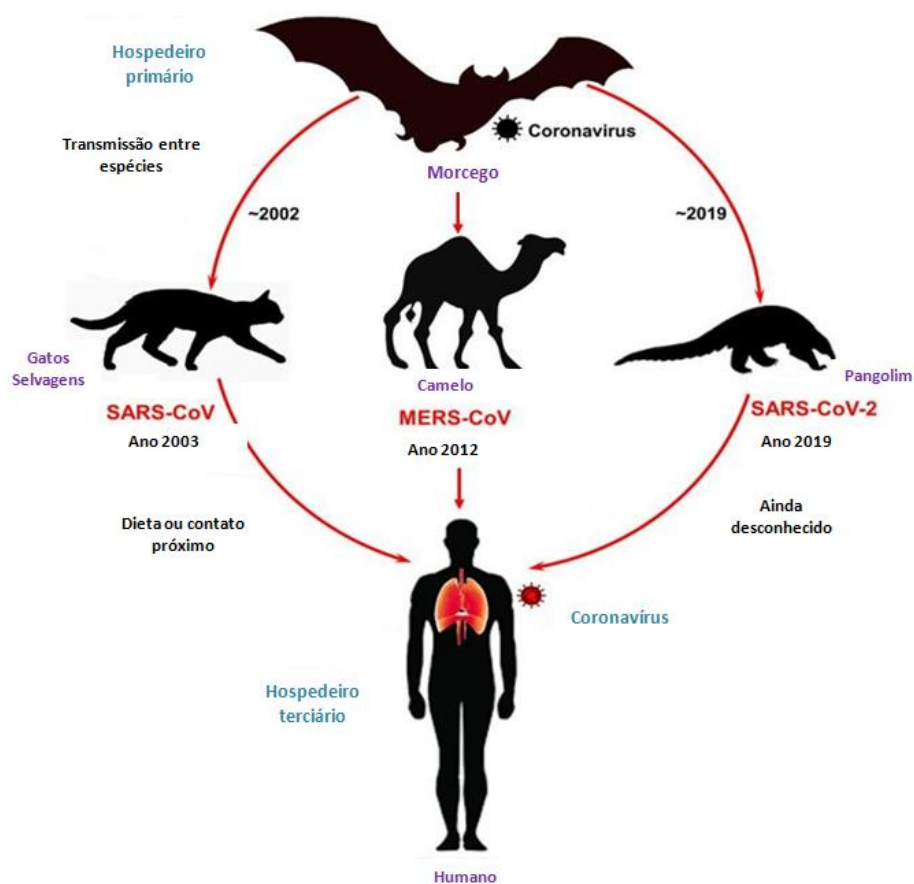
3 REVISÃO DE LITERATURA

A fundamentação teórica do presente trabalho está estruturada nos seguintes tópicos: Coronavírus e doenças associadas, Estrutura do SARS-CoV2, Alvos terapêuticos, Bioinformática como ferramenta para identificação de alvos terapêuticos e Cienciometria.

3.1 Coronavírus e doenças associadas

Os coronavírus (CoVs) pertencem à família *Coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus*. São vírus envelopados e de fita simples de sentido positivo e têm como hospedeiros, animais vertebrados (V'KOVSKI *et al.*, 2021). Animais como o morcego, o camelo e o pangolin podem transmitir o vírus para os seres humanos (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG (2020) (figura 1).

Figura 1 - Coronavírus humanos (HCoVs) e seus hospedeiros



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG (2020)

Desde a década de 60 são registradas infecções causadas por coronavírus humanos (HCoV), entretanto estas causaram manifestações clínicas brandas (MCINTOSH *et al.*, 1967). Periodicamente, o surgimento de novos coronavírus tem causado preocupação devido ao aumento da patogenicidade (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). Durante as últimas duas décadas, três tipos de coronavírus circularam na população humana e causaram síndromes respiratórias agudas. Em 2003, na China, o SARS-CoV causou a Síndrome Respiratória Aguda Grave (DING *et al.*, 2004). Em 2012, na Arábia Saudita, outra doença zoonótica foi identificada, dessa vez pelo vírus MERS-CoV e o hospedeiro desenvolvia a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (V'KOVSKI *et al.*, 2021). O vírus SARS-CoV-2 foi identificado no final de 2019, na província de Hubei na China, como agente causador de novos casos de uma infecção que causava sintomas de síndrome respiratória aguda.

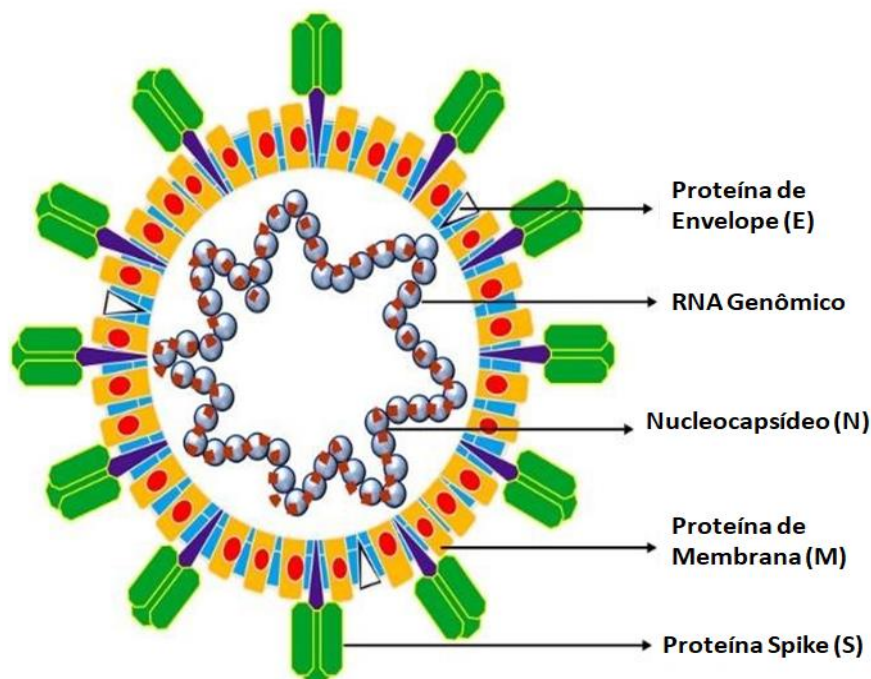
O sequenciamento metagenômico do SARS-CoV-2 foi realizado pelos cientistas a partir de material viral isolado de amostras de pacientes com pneumonia (HU *et al.*, 2021). As observações do genoma desse vírus permitiram a constatação de que ele tem alta taxa de mutação em relação a outros vírus de RNA e não necessariamente tornam-se mais patogênicos, mas podem apresentar características de maior transmissão (BAKHSHANDEH *et al.*, 2021).

A transmissão por fômites de gotículas ou partículas de aerossóis pode ocorrer tanto de pessoas sintomáticas, pré-sintomáticas e assintomáticas (WIERSINGA *et al.*, 2020). O tempo médio de manifestações clínicas é de cinco dias em indivíduos sintomáticos (SHARMA *et al.*, 2020). A doença nomeada como COVID-19 tem como característica principal sintomas de pneumonia, falta de paladar e febre. Além de acometer o trato respiratório, a infecção pode afetar outros órgãos e a gravidade pode variar de acordo com as condições secundárias de cada pessoa (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021).

3.2 SARS-CoV-2

Pertencente ao grupo dos betacoronavírus, o SARS-CoV-2 possui similaridade genômica com outros vírus do mesmo grupo, como o SARS-CoV e o MERS-CoV (LU *et al.*, 2020). Possui uma morfologia de envelope e um dos maiores genomas de RNA de fita simples de sentido positivo, com um tamanho de 26 a 32 kbp (BAKHSHANDEH *et al.*, 2021) (figura 2).

Figura 2 - Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG (2020).

Atualmente, as linhagens descritas na literatura, foram definidas por um sistema de classificação da OMS. Essa classificação segue critérios de riscos das variantes oferecidos à saúde pública. As nomenclaturas estão estabelecidas em quatro grupos: Variantes de Preocupação (VOC), Variantes de Interesse (VOI), Variantes Sob Monitoramento (VUM) e Linhagens de Variantes de Preocupação Sob Monitoramento (VOC-LUM) (OMS, 2023).

A análise molecular do vírus SARS-CoV-2 indicou que proteínas estruturais e não estruturais são codificadas de acordo com o quadro de leitura aberta (ORF) (BAKHSHANDEH *et al.*, 2021). As quatro proteínas estruturais codificadas são proteína envelope (E), proteína de membrana (M), proteína

nucleocapsídeo (N) e proteína Spike (S) (KIRTIPAL *et al.*, 2020) (figura 2). A proteína S tem a função de auxiliar a entrada do vírus na célula do hospedeiro.

Como todo vírus, o SARS-CoV-2 ao longo do tempo sofreu mutações que possibilitaram a capacidade de escape dos anticorpos. Algumas dessas 16 mutações ocorreram na proteína Spike (S), um dos alvos estudados ao longo da pandemia para a produção de vacina (CHOI, 2021, PILLAY; PILLAY, 2020).

3.3 Alvos terapêuticos

Alvos terapêuticos são um conjunto de alvos biológicos que são utilizados em estudos farmacológicos incluindo grupos de proteínas, ácido nucléico e receptores de transmembrana (ZHENG *et al.*, 2006).

O conhecimento de alvos terapêuticos pode acelerar a descoberta de novos fármacos (WANG *et al.*, 2020). Para que o fármaco seja aprovado, é necessário avaliar as propriedades físico-químicas dos alvos de interesse para garantir sua eficácia, biodisponibilidade e segurança (ZHENG *et al.*, 2006).

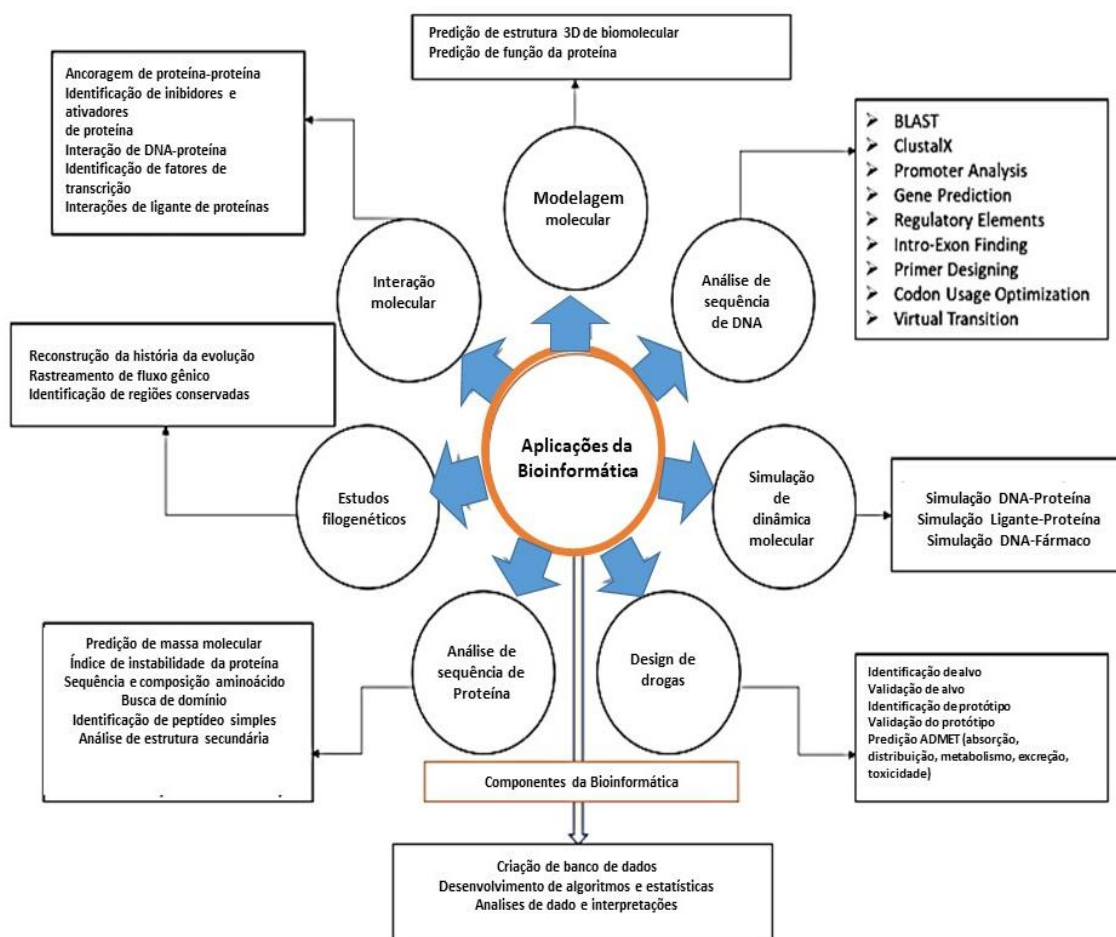
Atualmente, os esforços para a identificação de novos alvos terapêuticos são baseados em estudos que levam em consideração a farmacogenética, proteômica, transcriptômica, estudos sobre medicina personalizada e classes de reguladores dos alvos, como microRNAs (miRNAs) e fatores de transcrição (TFs) (WANG. *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2006).

Desde o início da pandemia, várias investigações foram realizadas para identificar alvos terapêuticos para SARS-CoV-2. Os estudos realizados empregaram estratégias para inibir a entrada do vírus nas células e a progressão da replicação viral (SUGANYA, 2021). Os estudos para alvos terapêuticos incluíram a proteína S, o receptor ACE2 e serina proteases tipo 2 TMPRSS2 (KRISHNAN, 2020).

3.4 Bioinformática como ferramenta para identificação de alvos terapêuticos

A bioinformática é um campo interdisciplinar da ciência computacional que utiliza informações biológicas. Suas aplicações podem corresponder a um número grande de dados gerados, desde a criação de banco de dados, análise de predição de função proteica, estudos filogenéticos e identificação de alvos (LUSCOMBE; GREENBAUM; GERSTEIN, 2001; SONAM; SINGH, 2019) (figura 3).

Figura 3 - Aplicações da bioinformática



Fonte: Adaptado de SONAM E SINGH (2019, p. 128)

A utilização de ferramentas da bioinformática para a descoberta de possíveis alvos terapêuticos permite o estudo das estruturas candidatas,

organização do genoma, domínios funcionais, avaliação primária do fármaco prevendo possível toxicidade, interações entre medicamentos, funções biológicas e predições através de estruturas em 3D.

Abordagens tradicionais de descobertas de alvos terapêuticos são geralmente mais caras e requer maior tempo de testes in vivo (LI *et al.*, 2020). O uso da bioinformática oferece vantagem pelo fato de as análises poderem ser realizadas em menor tempo e com menor custo (AHSAN *et al.*, 2021).

Os estudos das ômicas nas últimas décadas possibilitou a aplicação de ferramentas de bioinformática para a utilização de identificação de biomarcadores, medicina de precisão e interação de drogas, utilizado em doenças como o câncer (LI *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020).

3.5 Cienciometria

Pesquisas que envolvem levantamento de produção científica trazem um panorama dos estudos publicados e auxiliam na tomada de decisões estratégicas de futuros estudos. Com a cienciometria é possível observar a amplitude dos trabalhos científicos e verificar lacunas entre as pesquisas.

A Cienciometria é uma área de estudo quantitativo de relevância acadêmica. Iniciada na década de 60, a cienciometria utiliza-se de ferramentas multidisciplinares para formulação dos seus indicadores (HESS, 1997), envolvendo técnicas matemáticas e análises estatísticas. Esse campo de estudo baseia-se em metodologias indicadas em manuais clássicos da Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 1997).

A ciência da Cienciometria determina indicadores, mensura e contextualiza o progresso científico, identifica redes de contribuições entre países e autores e valor de impacto das publicações. Sendo assim, contribui para a compreensão da produção científica sobre um determinado assunto (PARRA, 2019). Além disso, a cienciometria pode revelar aos pesquisadores as 19 necessidades e lacunas do conhecimento nas mais diversas áreas, norteando os na proposição de pesquisas e estudos futuros.

Alguns estudos de cienciometria sobre a COVID-19 já foram realizados, mas a maioria dessas análises estão concentradas em pesquisas sobre perspectivas das vacinas, publicações clínicas de forma geral sobre a doença e até mesmo aplicações de inteligência artificial (NORUZI *et al.*, 2022; PATIL, 2020; TRAN *et al.*, 2020). Não existe na literatura atual, dados cienciométricos sobre a utilização da bioinformática para a identificação de alvos terapêuticos.

A situação emergencial, com o agravamento da pandemia e empenho da comunidade científica, possibilitou um número expressivo de estudos e publicações sobre o assunto. Nesse contexto, a realização de análises cienciométricas permite avaliar os impactos desses estudos e até mesmo subsidiar estratégias para ações de combate à pandemia (SANTOS *et al.*, 2022).

A utilização da cienciometria e seus indicadores neste estudo permitirá verificar como a Bioinformática está contribuindo para a identificação de alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2. Será também possível com a análise cienciométrica proposta, analisar o desempenho da Ciência no que se refere ao tema deste trabalho.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura realizada por meio de uma análise do tipo cienciométrica, sobre o uso da bioinformática na busca de alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2. A revisão sistemática possuiu abordagem quantitativa, uma vez que foram mensurados os artigos científicos encontrados envolvendo o tema, publicados no intervalo que compreende o período da pandemia (2019-2022), e também abordagem qualitativa pois, a partir dos artigos obtidos, foi realizada uma análise das tendências dos resultados obtidos.

Os dados foram obtidos por meio de pesquisa de artigos realizada na plataforma Web of Science (WoS) da Clarivate Analytics, incluídos todas as bases de dados disponíveis, todos os tipos de arquivos e todos idiomas. O período de acesso na plataforma foi entre os meses de março e julho de 2022.

O período de publicação foi selecionado entre 2019 e 2022. No campo tópico, foi incluído palavras-chaves de acordo com o tema do trabalho. Os termos empregados para a pesquisa foram: Bioinformatics, Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 e “therapeutic targets”. As estratégias de buscas realizadas no WoS estão descritas na tabela 1.

A revisão dos artigos foi realizada de maneira cuidadosa e manual, inicialmente com a leitura prévia dos resumos e aqueles que estavam direcionados ao tema, eram lidos de forma completa para a seleção da biblioteca na plataforma.

O programa *Microsoft Excel* foi utilizado para triar e excluir os artigos em duplicidade.

Tabela 1 - Estratégias de busca sobre utilização da bioinformática na identificação de alvos terapêuticos

Identificação	Estratégia de busca
Busca 1	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos)
Busca 2	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos)
Busca 3	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) and “ Essential Interpretations Of Bioinformatics In Covid-19 Pandemic ” (Pesquisa em todos os campos)
Busca 4	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) and THERAPEUTIC TARGETS (Todos os campos)
Busca 5	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) and THERAPEUTIC TARGETS (Todos os campos) and BIOINFORMATICS (Todos os campos)
Busca 6	BIOINFORMATICS (Tópico) and “ Genomics insights ” (Todos os campos) or insights (Todos os campos) and “ THERAPEUTIC TARGETS ” (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) or SARS COV 2 (Todos os campos) and BIOINFORMATICS (Todos os campos)

Fonte: Autoria própria (2022)

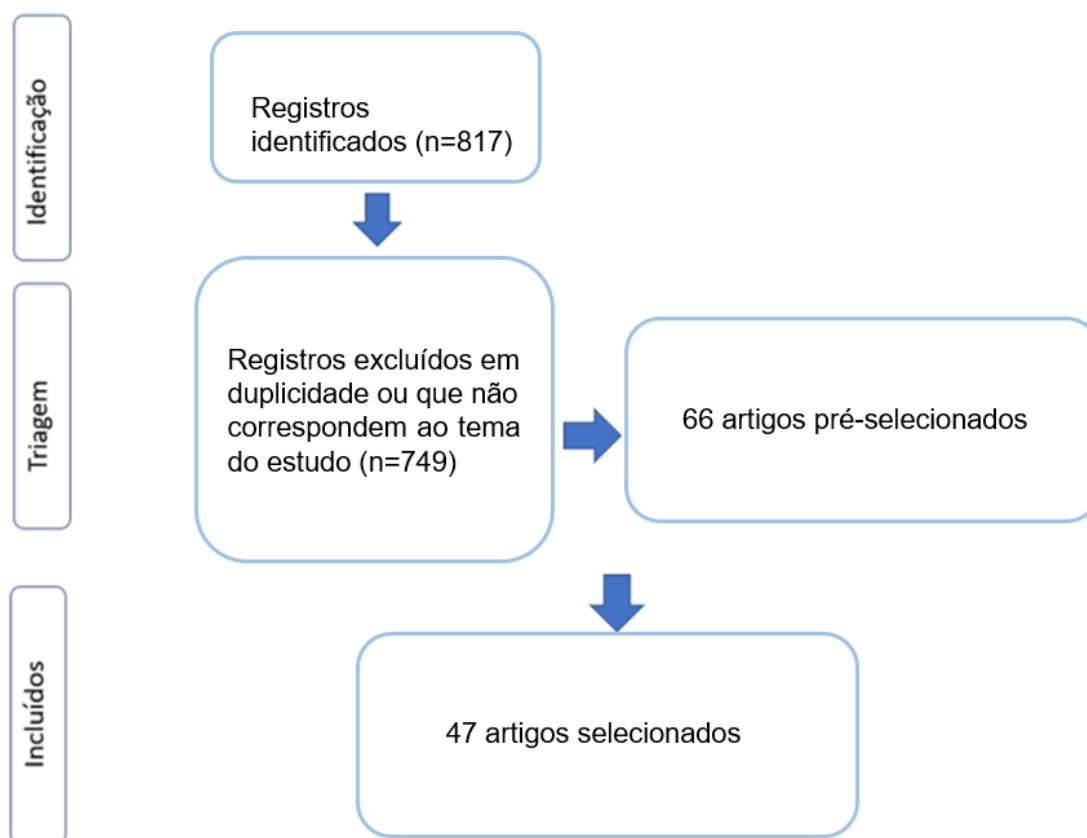
4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas neste estudo, as publicações de artigos científicos, sobre o uso e a contribuição da bioinformática na busca de alvos terapêuticos na pandemia do SARS-CoV-2.

4.2 Critérios de exclusão

Foram desconsiderados na análise de cienciometria as publicações que não correspondem ao tema deste estudo e se trata de outros tipos de pesquisa. Com base no método de PRISMA (PAGE et al., 2021) foi realizada a inclusão e exclusão de artigos (figura 4).

Figura 4 - Fluxograma de seleção de arquivos com base no PRISMA



Fonte: Adaptado de PAGE *et al.* (2021)

4.3 Análise de cienciometria

A análise cienciométrica foi realizada com os seguintes indicadores: número de publicações entre 2019 e 2022, número de citações entre 2019 e 2022, número de publicações por países, áreas do conhecimento vinculadas ao tema, e os 10 documentos mais citados.

Os dados bibliométricos foram analisados utilizando o pacote de software CiteSpace, um programa gratuito para análise e visualização de dados que detecta tendências e evidencia a evolução dos dados sobre os assuntos desejados (CHEN, 2006). A ferramenta CiteSpace fornece a interpretação dos dados de padrões de rede e *hotspots* dos estudos, além de mapas de conexões entre palavras-chave, e informações de diversos

parâmetros tais como 23 categorias de trabalhos, países com maior número de publicações e a centralidade.

A centralidade indica a conexão entre diferentes grupos. No software CiteSpace, ela é calculada e normalizada para o intervalo de 0 a 1, sendo que quanto mais próximo de 1, mais conexões existem entre um nó e outro(s). Os nós são círculos presentes nas imagens geradas pelo programa e que identificam um termo. Quanto maior o nó, significa maior centralidade de intermediação entre os países.

O programa *Microsoft Excel* também foi utilizado para tabulação e organização dos dados levantados, assim como para elaboração de gráficos.

5 RESULTADOS

5.1 Levantamento bibliográfico e triagem de documentos

As estratégias de busca utilizadas para o levantamento bibliográfico retornaram ao todo 817 artigos no WoS, como descrito na tabela 2. Após a leitura preliminar dos artigos, e com a eliminação prévia dos arquivos em duplicidade, o número total de artigos elegíveis foi de 47 (até a data de 15 de junho de 2022).

Tabela 2 - Número de registros de artigos conforme a estratégia de busca

Data da busca	Estratégia de busca	Número de artigos
05/02/2022	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos)	32
06/03/2022	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) and “THERAPEUTIC TARGETS” (Todos os campos) and BIOINFORMATICS (Todos os campos)	145
06/03/2022	BIOINFORMATICS (Tópico) and “Genomics insights” (Todos os campos) or insights (Todos os campos) and “THERAPEUTIC TARGETS” (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos) or SARS COV 2 (Todos os campos) and BIOINFORMATICS (Todos os campos)	263
06/03/2022	BIOINFORMATICS (Tópico) and insights (Todos os campos) and CORONAVIRUS (Todos os campos) and PANDEMIC (Todos os campos) or COVID-19 (Todos os campos)	240
06/07/2022	“Potential drugs” (Tópico) and targeting (Todos os campos) and SARS-CoV-2 (Todos os campos) and BIOINFORMATICS (Todos os campos)	137
	Total	817

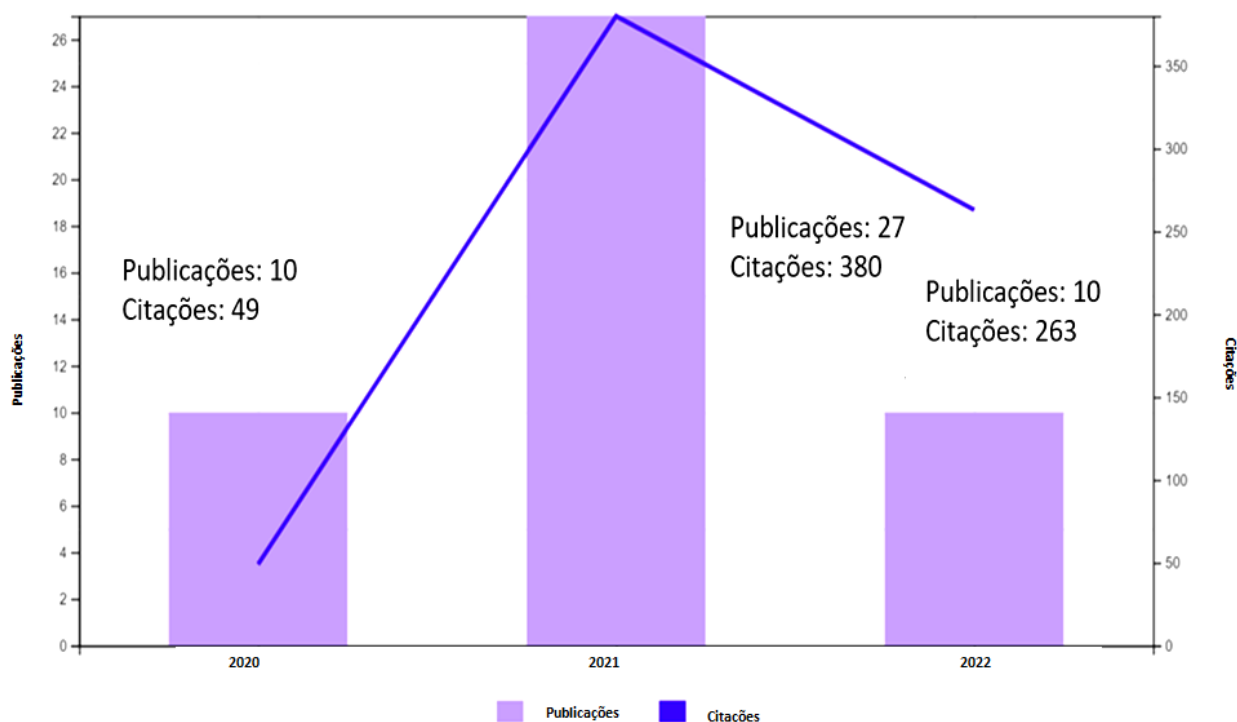
Fonte: Aatoria própria (2022)

5.2 Publicações e citações ao longo do tempo

As publicações referentes às pesquisas envolvendo a busca por alvos terapêuticos para COVID-19 por meio da bioinformática iniciaram em 2020. O maior percentual foi registrado no ano de 2021 com 27 publicações (57,4%), seguido pelos anos de 2020 e 2022, com 10 (21,3%) publicações em cada ano, referente aos dados do WoS (gráfico 1).

Observou-se que em 2021 houve aumento no número de publicações e de citações, e que em 2022, mesmo não havendo muitas publicações (até junho de 2022), houve um número expressivo de citações, apenas menor do que o ocorrido em 2021 (gráfico 1).

Gráfico 1 - Número de publicações e citações por ano



Nota: Dados gerados pelo WoS- Primeiro semestre 2022.
Fonte: Autoria própria (2022)

5.3 Índice H e artigos e mais citados

O índice H (H-index) é um indicador que pondera o impacto ou relevância dos trabalhos publicados e é um indicativo de qualidade. No presente estudo, com o levantamento bibliográfico e a análise desse índice

através da base de dados do WoS, observou-se que dentre os artigos selecionados, o índice H foi de 13 com a média de citação por item de 14,72 em um total de 692 vezes de publicações citadas.

Os 10 artigos mais citados são os listados na tabela 3, com destaque parao artigo ‘‘Deducing the N- and O-glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2’’, publicado em 2020 com 136 citações até o ano de 2022.

Tabela 3 - 10 artigos mais citados

Título do artigo	Ano de publicação	Número de citações	Média anual de citações
Deducing the N- and O-glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2	2020	136	45,3
A candidate multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2	2020	117	39
COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance	2020	94	31,3
The Molecular Docking Study of Potential Drug Candidates Showing Anti-COVID-19 Activity by Exploring of Therapeutic Targets of SARS-CoV-2	2020	63	21
Structural insight into the role of novel SARS- CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies	2020	53	13,3
Computational strategies to combat COVID-19: useful tools to accelerate SARS-CoV-2 and coronavirus research	2021	44	14,6
SARS-CoV-2 nsp1: Bioinformatics, Potential Structural and Functional Features, and Implications for Drug/Vaccine Designs	2020	28	9,3

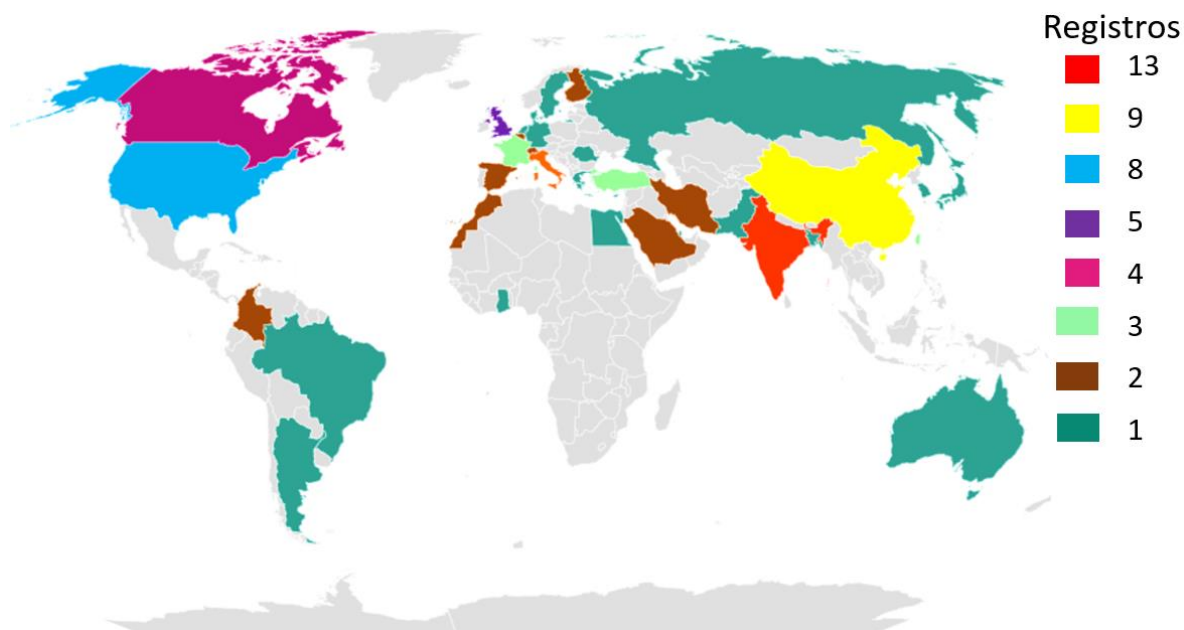
Bioinformatics and machine learning approach identifies potential drug targets and pathways in COVID-19	2021	28	9,3
Uncovering Flexible Active Site Conformations of SARS-CoV-2 3CL Proteases through Protease Pharmacophore Clusters and COVID-19 DrugRepurposing	2021	27	9
SAveRUNNER: an R-based tool for drug repurposing	2021	22	7,3

Fonte: Autoria própria (2022)

5.4 Identificação de países

No que se refere aos países que publicaram estudos voltados à busca de alvos terapêuticos para Covid-19 utilizando bioinformática, no período avaliado, ao todo foram 40 países. Observou-se que houve publicações em praticamente todos os continentes, porém, como esperado, países asiáticos tais como a Índia e a China foram os que apresentaram maior contribuição para estudos relacionados ao tema, além dos Estados Unidos também com 8 publicações (figura 5).

Figura 5 - Distribuição global das principais publicações sobre pesquisas de alvos terapêuticos para Covid-19 com a utilização da bioinformática



Nota: Países: Índia (vermelho), China (amarelo), Estados Unidos (azul), Inglaterra (roxo), Itália (laranja), Canadá (rosa), França, Taiwan e Turquia (verde claro), Bélgica, Colômbia, Finlândia, Irã, Marrocos, Arábia Saudita, Espanha e Suíça (marrom), Argentina, Austrália, Bangladesh, Brasil, Curaçao, Chipre, Dinamarca, Egito, Alemanha, Gana, Grécia, Japão, Países Baixos, Nigéria, Paquistão, Qatar, Romênia, Rússia, Escócia, Coreia do Sul e Suécia (verde escuro).

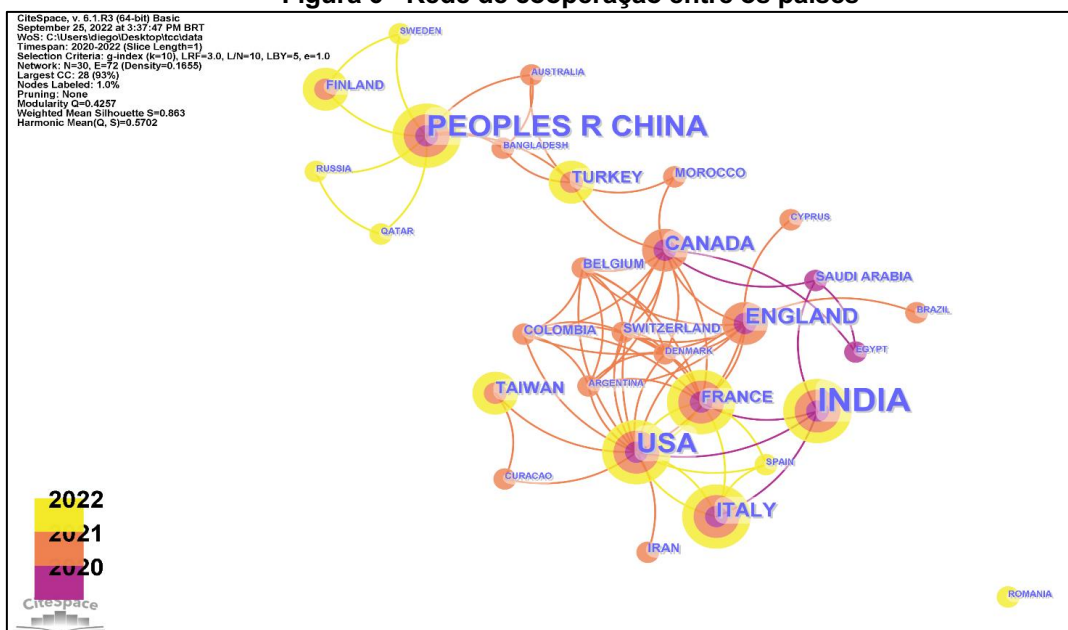
Fonte: Modificado de Web of Science (2022)

5.5 Cooperações entre países e centralidade

A figura 6 apresenta a contribuição e as redes de cooperação entre os países que pesquisaram alvos terapêuticos para COVID-19 utilizando bioinformática, durante os anos de 2020, 2021 e 2022. Os países que obtiveram maior participação nesse tipo de estudo foram Índia, China, Estados Unidos e alguns países europeus como a Inglaterra, Itália e França, proporcionalmente ao tamanho do nó.

Avaliando as linhas de ligação entre os pontos em círculo (as quais representam as redes colaborativas entre os países), foi observado que praticamente todos os países (exceto Romênia) apresentaram afiliações com outros. A densidade de cooperação entre os países, no entanto, foi observada principalmente entre os Estados Unidos e países europeus (figura 6).

Figura 6 - Rede de cooperação entre os países

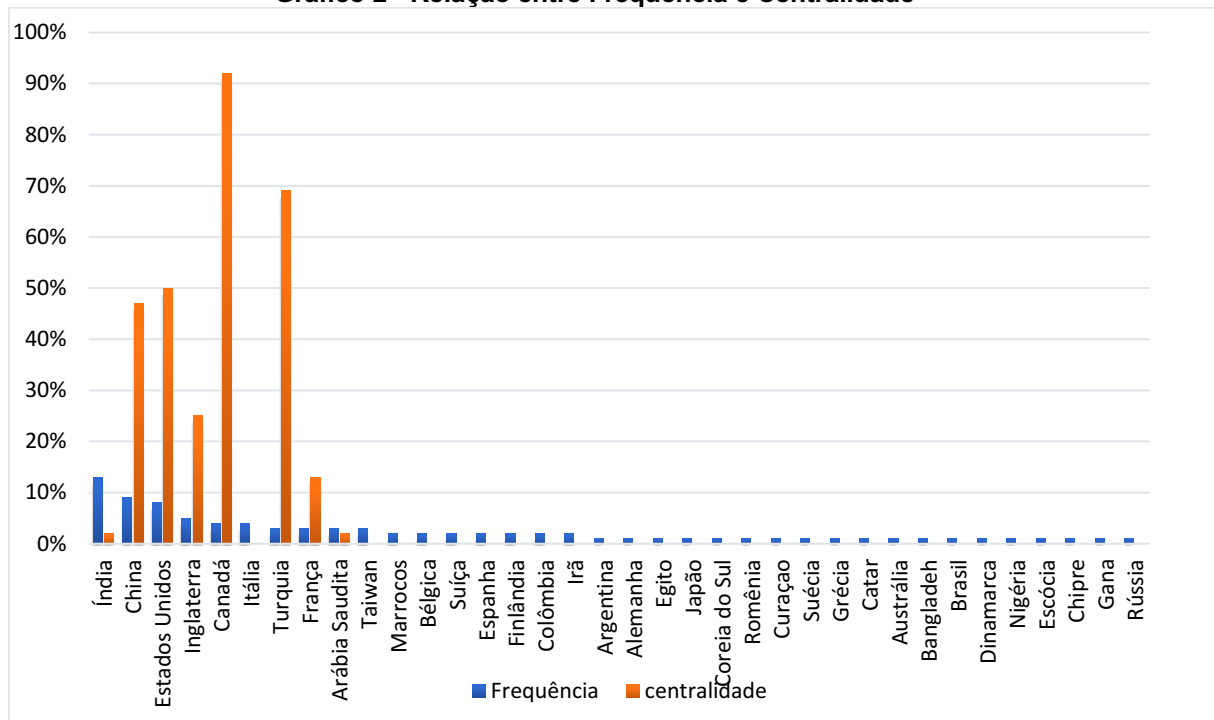


Fonte: Autoria própria (2022)

De modo geral, os nós representados na figura 6 demonstram uma boa centralidade de intermediação entre os países. Além disso, de acordo com as linhas de ligação entre países, maior rede de cooperação foi realizada no ano de 2021 (linhas 29 de cor laranja), seguido pelo ano 2022 (linhas de cor amarela) e 2020 (linhas de cor rosa).

A relação entre centralidade e frequência da rede de cooperação entre os países e suas publicações sobre o tema está apresentada no gráfico 2.

Gráfico 2 - Relação entre Frequência e Centralidade



Fonte: Autoria própria (2022)

A centralidade e a frequência dos dez países que obtiveram maior frequência foram calculadas pelo software CiteSpace. Apenas 5 países apresentaram valor acima de 0,1 no cálculo da centralidade. A Índia obteve maior frequência nas publicações, entretanto a centralidade foi baixa (0,03), em comparação ao Canadá, que obteve uma frequência baixa (4%), porém apresentou a maior centralidade entre os países, de 0,69. O Brasil ficou entre os dez países com maior frequência, mas não obteve um número satisfatório de centralidade.

No presente levantamento, o software CiteSpace não gerou a explosão (*burst*). Isto, possivelmente, é um indicativo de baixa explosão de citações no período nos artigos analisados, tendo em vista que o referido período de tempo analisado foi curto.

5.6 Categoria dos registros e os 10 periódicos mais citados

As publicações registradas no WoS são categorizadas de acordo com a temática das publicações e revistas. No gráfico 3 estão todas as categorias inseridas nos 47 artigos que abordaram o tema busca por alvos terapêuticos para Covid-19 utilizando bioinformática durante a pandemia. As publicações se enquadram principalmente em categorias relacionadas à matemática computacional, bioquímica, biologia molecular, química, física, genética, virologia, imunologia, microbiologia, medicina, farmacologia e biotecnologia.



Na tabela 4 a seguir, são apresentados os 10 periódicos mais citados entre os 47 levantados. A revista Glycobiology foi a que apresentou o maior número de citações, seguida pela revista Briefings in Bioinformatics e Scientific Reports.

A revista ACS Nano foi a revista com maior fator de impacto, seguida da revista Briefings in Bioinformatics com fator de impacto de 13,9.

Tabela 4 - 10 revistas científicas mais citadas

Título da revista	Fator de impacto*	Editora	Número de citações
Glycobiology	5,9	Oxford University Press	136
Briefings in Bioinformatics	13,9	Oxford University Press	128
Scientific Reports	4,9	Nature	117
Computers in biology and medicine	6,6	Elsevier	94
Eurasian Journal of Medicine and Oncology	1,3	Kare Publishing	63
Plos One	3,7	Plos	53
Frontiers in Microbiology	6,0	Frontiers	28
ACS Nano	18,0	American Chemical Society	27
BMC Bioinformatics	3,3	BMC	22
Computational and Structural Biotechnology Journal	6,1	Elsevier	22

Fonte: Autoria própria (2022)
*** Journal Impact Factor (WoS, 2022)**

5.7 Frequência e centralidade de palavras-chave

A tabela 5 demonstra as dez principais palavras-chave mais frequentes encontradas nos artigos durante os dois anos de publicação sobre o tema de bioinformática e alvos terapêuticos. A palavra coronavírus foi a mais frequente e com maior centralidade. No entanto, palavras como *docking* molecular e proteína Spike, embora com menor frequência e centralidade, mostram uma correlação da utilização de ferramenta de bioinformática com uma região importante do SARS-CoV-2, já descrita e utilizada na produção de vacinas.

Tabela 5 - Frequência e centralidade de palavras-chave

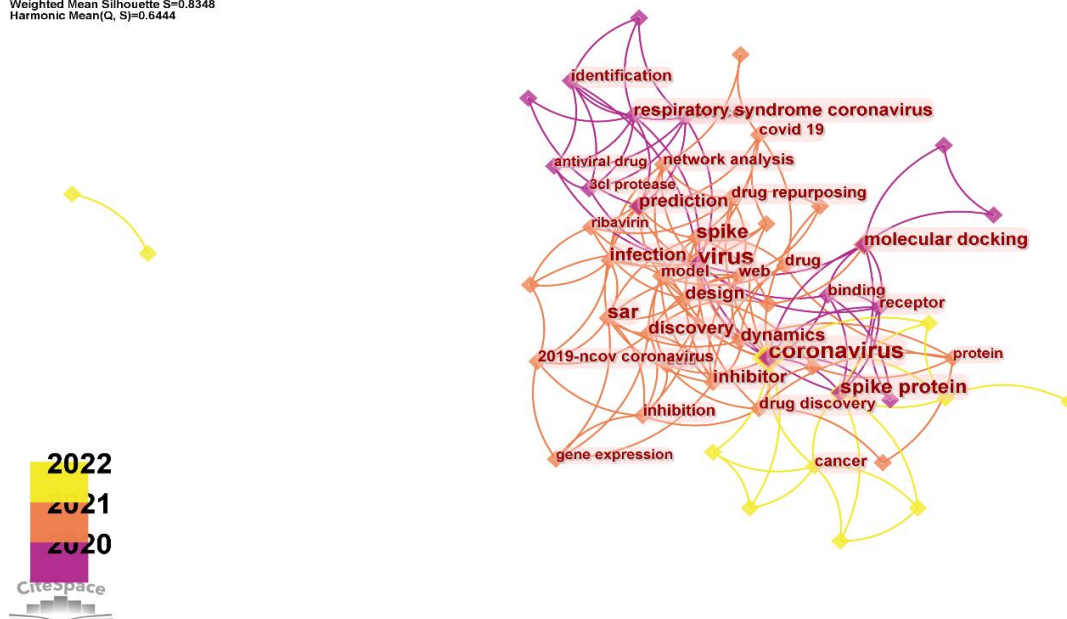
Palavras-chave	Frequência (%)	Centralidade
coronavírus	13	0.37
molecular <i>docking</i>	7	0.19
vírus	6	0.24
covid 19	6	0.24
design	5	0.07
infecção	5	0.06
replicação	5	0.04
Base de dados	5	0.04
Proteína <i>spike</i>	5	0.24
pneumonia	4	0.03

Fonte: Autoria própria (2022)

A figura 7 relaciona os *clusters* de palavras-chave com a rede de pesquisas e a figura 8 os mecanismos de busca, nos anos de 2020, 2021 e 2022. As palavras-chave mais utilizadas sobre o assunto nos três anos de pesquisa foram #0 *docking* molecular, #1 bioinformática estrutural, #2 imunização, #3 reaproveitamento de medicamentos e #4 descoberta de medicamento. Como tendência geral, percebeu-se que em 2020 #2 imunização e #4 descoberta de medicamento foram mais utilizadas, enquanto que em 2021 houve preferência por #1 bioinformática estrutural, seguida por #3 reaproveitamento de medicamentos e #0 molecular *docking*, sendo estas duas últimas mais utilizadas também em 2022 (figuras 7 e 8).

Figura 7 - Clusters de palavras-chave com a rede de pesquisas

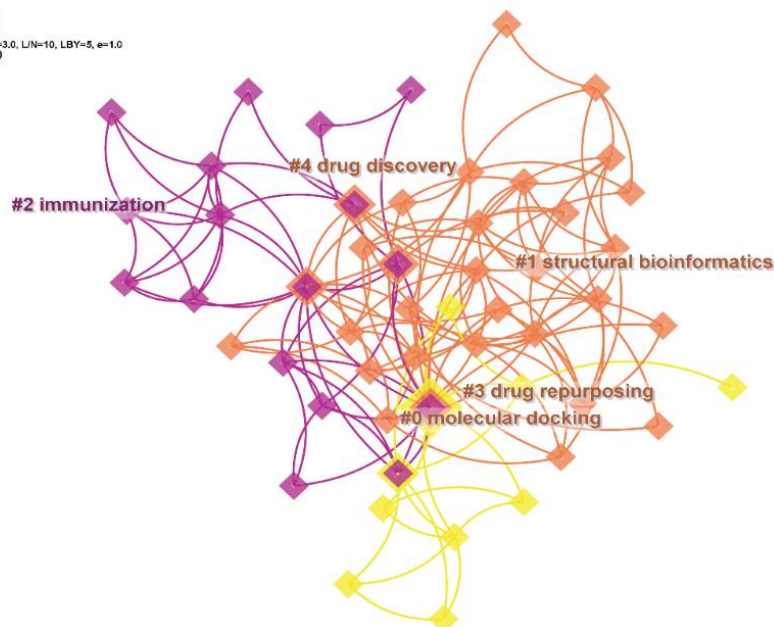
CiteSpace, v. 6.1.R3 (64-bit) Basic
 September 25, 2022 at 4:16:42 PM BRT
 WoS: C:\Users\diego\Desktop\citedata
 Timespan: 2020-2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-index (k=10), LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
 Network: N=57, E=154 (Density=0.0965)
 Largest CC: 52 (91%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.5247
 Weighted Mean Silhouette S=0.8348
 Harmonic Mean(Q, S)=0.6444



Fonte: A autoria própria (2022)

Figura 8 - Principais mecanismos de busca e palavras-chave

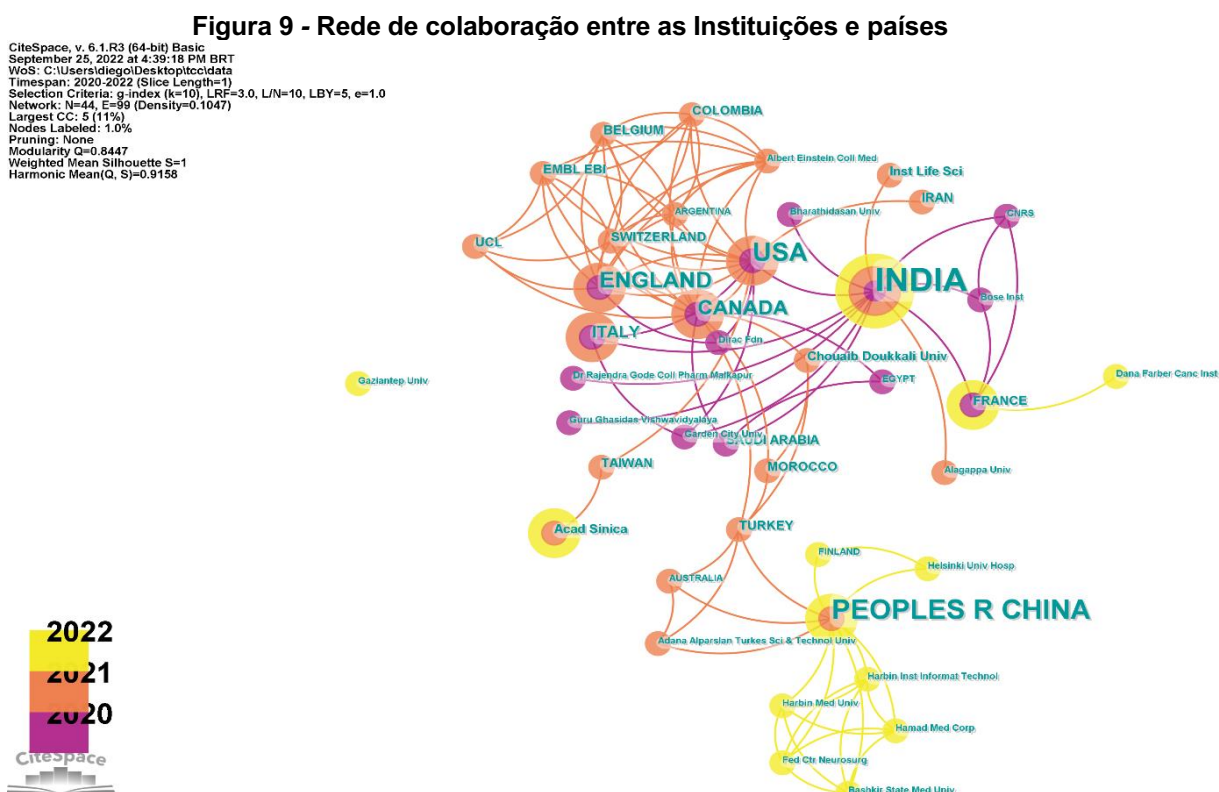
CiteSpace, v. 6.1.R3 (64-bit) Basic
 September 25, 2022 at 4:21:08 PM BRT
 WoS: C:\Users\diego\Desktop\citedata
 Timespan: 2020-2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-index (k=10), LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
 Network: N=57, E=154 (Density=0.0965)
 Largest CC: 52 (91%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.5247
 Weighted Mean Silhouette S=0.8348
 Harmonic Mean(Q, S)=0.6444



Fonte: A autoria própria (2022)

5.8 Rede de colaboração entre as Instituições e países

A figura 9 demonstra as redes de colaboração entre as instituições e países. Observou-se que durante o ano de 2020, a maioria das Universidades não tiveram redes de interação e contribuição. Já os Estados Unidos, obteve uma contribuição mais abrangente, entre várias instituições europeias e de países do continente americano, como Canadá, Argentina e Colômbia. Apenas a Universidade Gaziantep (Turquia), no ano de 2022, não formou rede de colaboração com outras Instituições. O valor da densidade da rede foi de 0,1047, indicando que apenas 10,5% de todas as conexões possíveis foram estabelecidas entre os países e respectivas instituições e universidades.



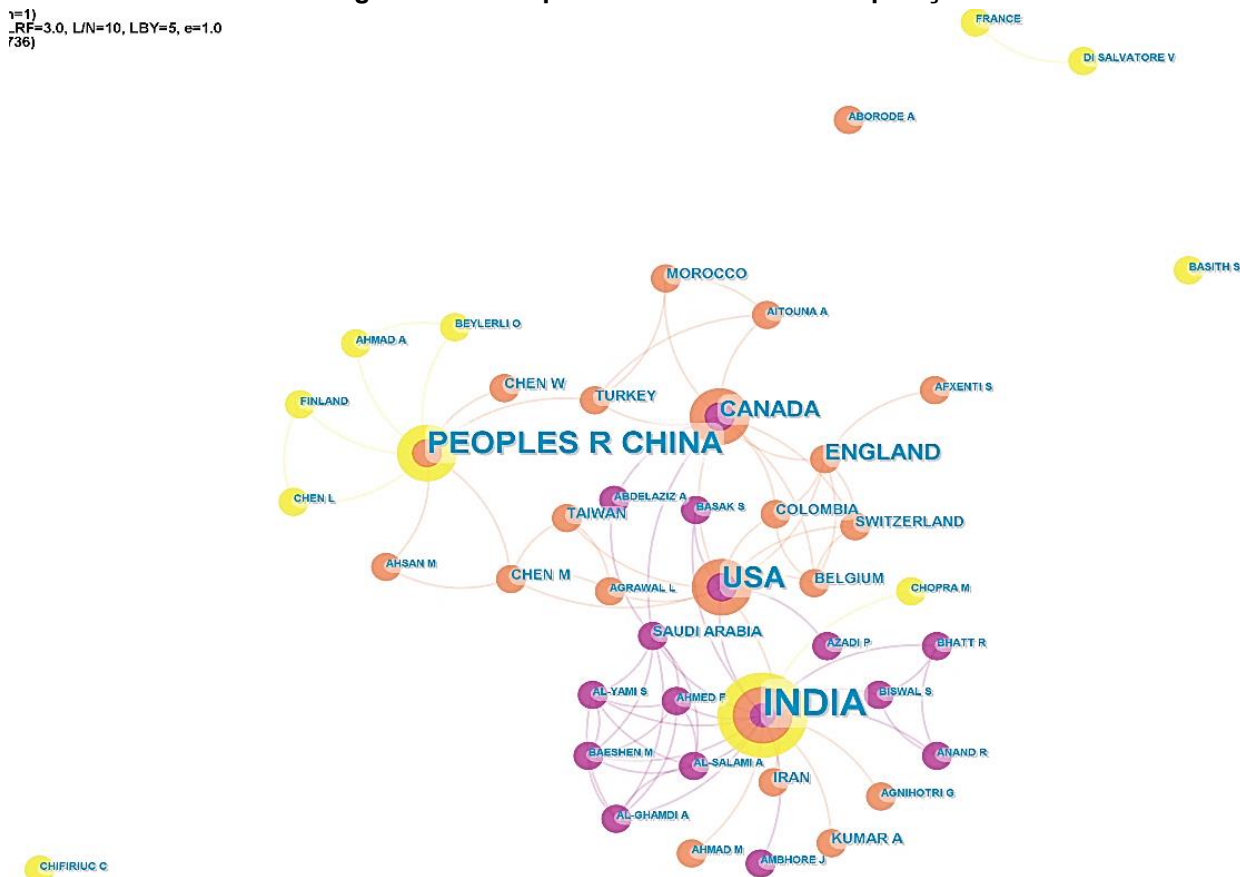
Fonte: Autoria própria (2022)

Ao todo foram 183 instituições envolvidas nas pesquisas de alvos terapêuticos com a utilização da bioinformática.

A figura 10 demonstra os autores e a rede de cooperação entre os países das publicações ao longo do tempo. As linhas representam as conexões e parcerias entre as instituições, que são representadas pelos nós. A maioria das publicações ocorreram no ano de 2020. Alguns países como os Estados Unidos e Canadá, concentraram as publicações nos anos de 2020 e 2021.

Figura 10 - Principais autores e rede de cooperação

r=1)
_RF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
(36)



Fonte: Autoria própria (2022)

Considerando-se os três países que tiveram maior número de publicações, os autores chineses contribuíram mais para publicações nos anos de 2021 e 2022. Os autores da Índia contribuíram em todo o período e os autores americanos tiveram maior participação nas publicações dos anos de 2020 e 2021.

De acordo com a tabela 6, os autores com maior número de publicações foram Chang, Sui-Yuan; Huang, Chih-Heng; Kumar, Anuj; KuoChih-Jung e Liang, Po-Huang e também foram os mais citados, com exceção do autor Kumar, Anuj, com 10 citações.

Tabela 6 - 10 autores mais citados

Autor (Sobrenome, Nome)	Número de publicações	Número de citações	Frequência (%)
Chang, Sui-Yuan	2	28	16,6%
Huang, Chih-Heng	2	28	16,6%
Kumar, Anuj	2	10	5,9%
Kuo, Chih-Jung	2	28	16,6%
Liang, Po-Huang	2	28	16,6%
Abdelaziz, Ahmed	1	11	6,5%
Aborode, Abdullahi	1	10	5,9%
Afxenti, Sotiroula	1	8	4,7%
Agnihotri, Geetanjali	1	14	8,3%
Agrawal, Lokesh	1	4	2,4%

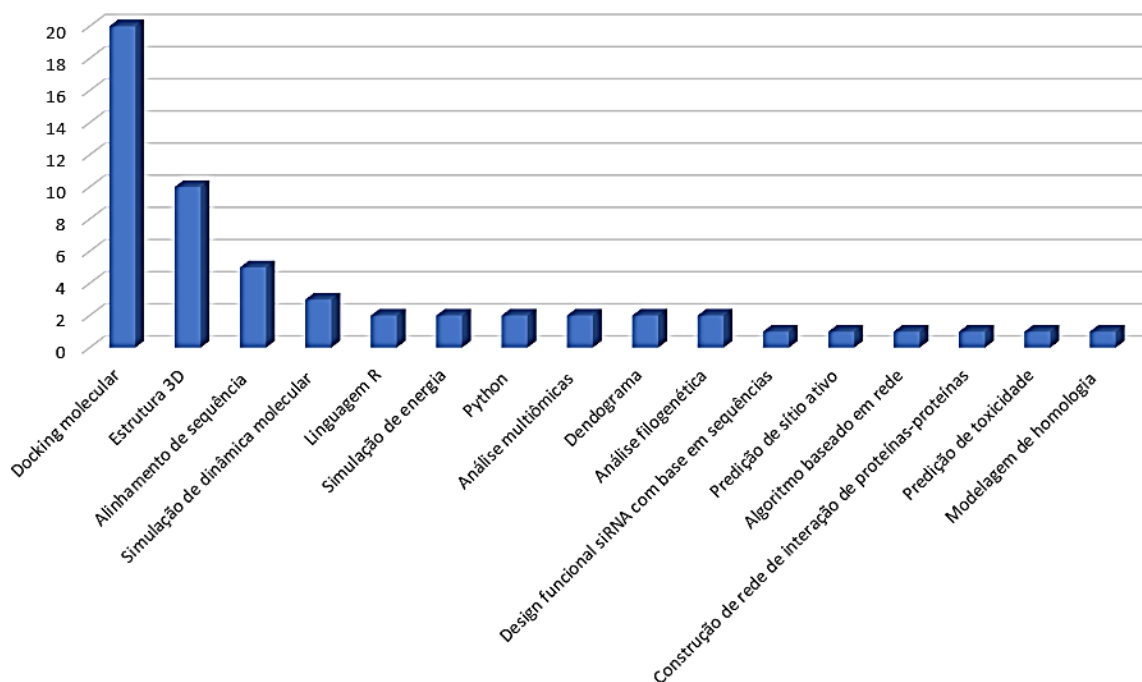
Fonte: Autoria própria (2022)

5.9 Bioinformática

5.9.1 Aplicações e ferramentas de bioinformática

De acordo com os dados levantados, as principais aplicações e abordagens de bioinformática utilizadas para as análises foram ferramentas destinadas para alinhamento de sequências, *docking* molecular e avaliação de estrutura 3D, (gráfico 4). A ferramenta mais utilizada nos periódicos foi a de *docking* molecular. Alguns artigos utilizaram mais de uma ferramenta para realizar a análise de bioinformática.

Gráfico 4 - Principais aplicações de bioinformática utilizadas



Fonte: Autoria própria (2022)

5.9.2 Alvos terapêuticos identificados com a bioinformática

Na análise realizada, pelo menos três dos quarenta e sete artigos estudaram especificamente a enzima ACE2 com o auxílio de ferramenta de bioinformática para busca de potenciais alvos terapêuticos. Isso corresponde a aproximadamente 6,38%.

Conforme apresentado nas publicações, outro alvo estudado por 8,5% dos artigos foi a glicoproteína *Spike*, principalmente em estudos com foco em produção de vacina. A bioinformática auxiliou na elucidação funcional dessa proteína, com a utilização de ferramentas de projeção computacional, visualização de estrutura 3D e ligação viral e ancoragem, conforme demonstrado na tabela 7.

Tabela 7 - Alvos para SARS-CoV-2

Alvos	Referências
Glicoproteína de superfície (S)	SAADAT,2022 SURAVAJHALA <i>et al.</i> , 2021 AGRAWAL, L. <i>et al.</i> ,2021 SHAJAHAN, A. <i>et al.</i> , 2020
proteína de envelope (E)	SAADAT,2022SARKAR,2020
glicoproteína de membrana (M)	SAADAT,2022
nucleocapsídeo de fosfoproteína/nucleoproteína (N)	SAADAT,2022
(ORF8)	SAADAT,2022; SURAVAJHALA <i>et al.</i> , 2021
ORF3a	SAADAT,2022
3C-like proteinase	YU, P.-C. <i>et al.</i> , 2022 WAN, S. <i>et al.</i> ,2022 CAVA,2021,NOUADI, B. <i>et al.</i> , 2021
protease tipo papaína	YU, P.-C. <i>et al.</i> , 2022
ACE2	HUSSEIN,2020 SURAVAJHALA <i>et al.</i> , 2021,JOKINEN <i>et al.</i> ,2021 NOUADI <i>et al.</i> , 2021, TAN <i>et al.</i> , 2021
Nsp10	SURAVAJHALA <i>et al.</i> , 2021
Nsp1	MIN <i>et al.</i> , 2020
proteínas não estruturais (Nsp15)	JHA, 2022
proteína não estrutural (2/nsp2), 3/nsp3, 5/nsp5, 7/nsp7, 12/nsp12)	SAADAT,2022
5'-UTR	SAADAT,2022
RNAi/ siRNA	SAADAT,2022
3'-UTR	SAADAT,2022; BARREDA-MANSO <i>et al.</i> , 2021

TMPRSS2	YU, P.-C. <i>et al.</i> , 2022;
polimerases de RNA dependentes de RNA (RdRp)	DWIVEDY, 2021
Parthenolide 5	AITOUNA <i>et al.</i> , 2021
CD4 +Epítomos de células T	ANAND <i>et al.</i> ,2020
Vitamin D3 dihydroxylase	WANG <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Adaptado do banco de dados CORONAVIR (2022) e Wos (2022)

5.9.3 Reaproveitamento de medicamentos

As investigações de medicamentos possivelmente reaproveitáveis para tratamento da COVID-19 foram baseadas principalmente na análise com *docking* molecular. Os fármacos ou compostos químicos foram listados na tabela 8.

Tabela 8 - Fármacos potencialmente reaproveitáveis para Covid-19, avaliados com ferramentas de bioinformática

Fármacos ou compostos químicos	Aplicação da bioinformática	Referência
3,4-DICLOROANILINA	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022
Ácido escórbico	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022
Agentes antimicrobianos (<i>doxiciclina e atovaquona</i>)	Docking molecular	HUSSIEN, 2020
Bardoxolona	Docking molecular	CAVA, 2021
Boceprevir	Docking molecular	JHA,2022
Brincidofovir	Docking molecular	HUSSIEN,2020
Ciclosporina A	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022

Diuron	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022
Fucose	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022
Favipiravir	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021 HUSSIEN, 2020 CHEKE, 2020 HUSSIEN, 2020
Galidedesivir	Docking molecular	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021
Hidroxicloroquina	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	HUSSIEN, 2020 CHEKE, 2020
Cloroquina	<i>Docking</i> molecular, estrutura 3D	HUSSIEN, 2020 CHEKE, 2020
Irinotecano	<i>Docking</i> molecular	CAVA, 2021
Isotiocianato de benzila	Linguagem R	YANCHAO <i>et al.</i> , 2022
Moléculas de flavona (kaempferol, morin, pectolinarina, miricitrina e herbacetina)	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D Estrutura 3D	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021
Pectolinarina	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021
Pirotinibe	<i>Docking</i> molecular	CAVA, 2021
Primaquina	<i>Docking</i> molecular	HUSSIEN, 2020
Remdesivir	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021 CHEKE, 2020
Ribavirina	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	SPERANTA <i>et al.</i> , 2021 HUSSIEN, 2020 CHEKE, 2020

Ritonavir	Interação proteína-ligante docking molecular / Estrutura 3D	SPERANTA et al., 2021 CHEKE, 2020
Complexos de curcumina	<i>Docking</i> molecular, simulação MD	SURAVAJHALA et al., 2021
VD3	<i>Docking</i> molecular	WANG et al.,2022
Oseltamivir	<i>Docking</i> molecular	CHEKE, 2020

Fonte: Autoria própria (2022)

Para a comercialização de um fármaco, todas as etapas são avaliadas, desde a fase pré-clínica até a fase clínica e somente depois da aprovação de todas as etapas, o medicamento é registrado. Nenhum dos artigos selecionados relataram a fase clínica em seus estudos, importante etapa para determinar a eficácia, a biodisponibilidade e a segurança no uso de medicamentos em humanos.

6 DISCUSSÃO

A pandemia do SARS-CoV-2 gerou um número expressivo de publicações científicas. Diversos grupos de pesquisadores interromperam seus trabalhos para dedicar-se aos estudos sobre o coronavírus. De maneira geral, muitos trabalhos foram publicados nesse período em diferentes áreas do conhecimento, como epidemiologia, virologia, genética, imunologia e bioinformática.

O ano com maior quantitativo de publicações envolvendo a busca por alvos terapêuticos para COVID-19 usando bioinformática foi 2021. Comparando 2021 com o ano de 2020, observou-se um aumento de mais do que o dobro no número de artigos publicados. Este aumento expressivo das produções provavelmente se deu em função de 2021 ser o segundo ano da pandemia de COVID-19, momento em que os grupos de pesquisa, já com maior clareza dos aspectos básicos da doença e do SARS-CoV-2 devido aos estudos realizados em 2020 (KIRTIPAL *et al.*, 2020; LOTFI *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020; entre outros), empenharam esforços adicionais e substanciais na tentativa de buscar soluções efetivas tanto para o tratamento e cura da doença, quanto para medidas de imunização (BAKHSHANDEH *et al.*, 2021; CHILAMAKURI *et al.*, 2021). Além disso, é natural que os estudos sobre COVID-19 envolvendo bioinformática tenham aumentado gradualmente desde o início da pandemia de COVID-19 até 2021, tendo em vista a urgência de estudos e as inúmeras ferramentas de predições biológicas em menor tempo e com menor custo que a bioinformática pode fornecer (AHSAN *et al.*, 2021). Embora, neste estudo, não se tenha observado continuidade de acréscimo nas publicações em 2022, ressalta-se que o referido ano foi avaliado apenas na sua primeira metade. Muito provavelmente análises adicionais envolvendo o período completo de 2022 mostrarão tendência de aumento tanto no número quanto nas citações das publicações envolvendo a temática.

Além do provável amadurecimento científico ocorrido de 2020 para 2021, o pico de publicações em 2021 pode também ter se dado em resposta ao investimento financeiro aportado desde o início da pandemia para pesquisas e

desenvolvimento de produtos relacionados à COVID-19. Investimento este oriundo de diversas iniciativas, entre as quais menciona-se como exemplos a alocação de nove bilhões de dólares oriundos de parceria público-privada para desenvolver e aplicar vacinas candidatas e inúmeros medicamentos nos Estados Unidos; o investimento governamental de 1 bilhão de dólares canadenses em pesquisas médicas no Canadá; o investimento de 30 milhões de dólares em uma fábrica de produtos farmacêuticos no Sri Lanka; e a alocação de 16,7 milhões de dólares como apoio ao esforço nacional na África do Sul para, a partir de tecnologia preexistente no país, produzir cerca de 20 mil respiradores. Além disso, muitas chamadas rápidas e direcionadas a pesquisas sobre COVID-19 foram realizadas, tais como, por exemplo, a chamada rápida do Conselho Nacional para a Pesquisa Científica do Líbano que aprovou cerca de 29 projetos de pesquisa. Houve também a aceleração do processo de aprovação de propostas de projetos de pesquisa em países como o Peru, a Argentina, o Uruguai e o Brasil, em alguns casos com resultados em até duas semanas (SCHNEEGANS *et al.*, 2021). Iniciativas como as citadas e o investimento aportado, aliados a necessidade de soluções para a crise pandêmica, provavelmente estimularam e dinamizaram a produção de conhecimento, contribuindo para o aumento do número de publicações e citações em 2021.

Os grupos de pesquisa que tiveram maior participação nas publicações sobre o tema deste estudo entre os anos de 2020-2022, foram os grupos concentrados nos países como Índia, China e Estados Unidos, tendo a Índia se sobressaído aos demais países em número de publicações.

O parecer da Unesco sobre o desempenho científico da Índia entre 2015 a 2018 (SCHNEEGANS *et al.*, 2021) demonstrou que os pesquisadores indianos estão publicando mais do que o esperado sobre os principais tópicos relacionados a saúde, entre outras áreas, em relação às médias globais. O país também tem recebido forte investimento em pesquisa e desenvolvimento a partir do setor privado, além de possuir uma indústria farmacêutica que se destacou durante a pandemia e foi protagonista com pelo menos cinco laboratórios ativos no desenvolvimento de vacinas e medicamentos para COVID-19 (SCHNEEGANS *et al.*, 2021). A tendência de aumento de produção

científica nos últimos anos, aliada a investimento em pesquisa e desenvolvimento de produtos, são fatores que certamente contribuíram para o aumento da produção científica sobre Covid-19 pelos pesquisadores indianos. Não obstante, ao mesmo tempo em que apresentou o maior percentual de publicações, a Índia teve baixa centralidade, o que indica poucas conexões e parcerias com outros países.

A China foi pioneira nos estudos relacionados ao SARS-CoV-2 sendo também o país em que foram registradas as primeiras infecções pelo vírus (LAN et al., 2020). Isto possivelmente explica o fato de a China ser um dos países que mais contribuiu na produção científica sobre o tema no período avaliado. Aliado a isto, a China também já detinha algum conhecimento sobre os coronavírus devido a já ter passado por uma epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) provocada pelo SARS-CoV em 2002 e 2003 (GUAN et al., 2004), o que sugere, pela existência de pontos de partida, maior facilidade ao país para dar continuidade e aprimoramento nos estudos voltados aos coronavírus. Ademais, a produção científica chinesa, inclusive sobre tecnologias estratégicas como a Biotecnologia, já vem sendo destaque de longa data, conforme aponta o relatório da Unesco para Ciência (SCHNEEGANS et al., 2021) ao divulgar que cientistas chineses publicaram mais do que a média global entre 2011 e 2018 e que a produção científica na China aumentou em até 49% até o final de 2019. Também em 2019, a produção científica em Ciências da Saúde deste país representou 14% do total mundial, sendo que a China é ainda considerada um dos países líderes mundiais em volume de patentes. É compreensível, portanto, que sendo um país com grande crescimento científico e local de origem da pandemia, a nação chinesa despontasse como um forte centro de pesquisa e produção científica sobre COVID-19.

Elevado número de publicações já era esperado por parte dos Estados Unidos, país que investe mais de meio trilhão de dólares por ano em pesquisa e desenvolvimento. As produções dos Estados Unidos refletem o já citado bom fomento para pesquisas envolvendo COVID-19 e mostram o interesse deste país em relação a aplicação da bioinformática. No entanto, o posicionamento dos Estados Unidos depois da Índia e da China no ranking de número

publicações evidencia que a competição em Ciência, Tecnologia e Inovação, estabelecida entre Estados Unidos e países asiáticos, é atual e crescente (SCHNEEGANS *et al.*, 2021). Os Estados Unidos, por outro lado, apresentaram maior centralidade em relação à Índia e à China, indicando que ainda mantém e se destaca no que se refere à redes de cooperação em pesquisa com outros centros mundiais.

De modo geral, foi observado um baixo número de publicações sobre o tema deste estudo nos países da América do Sul, acompanhando uma tendência geral já verificada anteriormente para esta região do globo com relação a produções envolvendo bioinformática e genômica como um todo (DE LAS RIVAS *et al.*, 2019). De acordo com RAMIREZ *et al.* (2002) e ROCHA *et al.* (2022), apesar do crescimento científico que os países latino-americanos tiveram nos últimos anos, não foi possível acompanhar o rápido desenvolvimento mundial da área da bioinformática mesmo com as parcerias de pesquisa firmadas, refletindo a disparidade de condições existente entre estes países e os europeus e norte-americanos quanto a tecnologia sofisticada e gestão de bases de dados em grande escala, sendo que estas diferenças tornam mais difícil a obtenção de dados de qualidade e, conseqüentemente, a comunicação das informações.

O Brasil obteve uma frequência de 1% e centralidade igual a zero, indicando expressividade quase nula e redes de cooperação reduzidas. Ainda que o país conte com iniciativas importantes para o desenvolvimento da bioinformática há anos (SIMPSON e PERES, 1998; SIMPSON *et al.*, 2004; HERAI *et al.*, 2010), tenha taxas relevantes de produção científica em torno desta área e da genômica em geral (ROCHA *et al.*, 2022), incluindo publicações importantes sobre o SARS-CoV-2 (ARAUJO *et al.*, 2020), e ocupe a quadragésima posição entre os países líderes em bioinformática, é possível que as dificuldades relacionadas a investimento em pesquisa científica ainda enfrentadas (QUINTANS-JÚNIOR *et al.*, 2021) tenham influenciado negativamente as pesquisas e a produção científica específicas sobre uso da bioinformática na busca por alvos terapêuticos para COVID-19.

O Canadá, por sua vez, embora com baixa taxa de publicações, foi o país com a maior centralidade entre todos, refletindo a sua abertura a

conexões globais e a estratégia em desenvolver ciência com foco no aprimoramento de parcerias e diplomacia científica internacional (SCHNEEGANS et al., 2021).

As categorias de enquadramento das pesquisas publicadas nos artigos encontrados no WoS englobam temáticas e áreas interdisciplinares e uma variedade de categorias das revistas, corroborando a própria natureza interdisciplinar da área da bioinformática (BAYAT, 2002). As principais grandes categorias foram bioquímica, matemática computacional e biologia molecular, sendo que as principais revistas utilizadas estão interligadas principalmente a estas áreas, demonstrando que o tema “busca de alvos terapêuticos para Covid19 utilizando bioinformática” perpassa o conhecimento de diversas áreas da ciência e necessita de informações dessas áreas para compreensão dos dados gerados nos estudos.

A maior frequência e centralidade de palavras-chave estão interligadas ao tema de coronavírus, mas no que se diz respeito às ferramentas de bioinformática a palavra-chave com maior frequência foi a *docking* molecular. Os três *clusters* de palavra-chave, mostraram que no ano de 2020 a maior concentração de estudos foi na identificação do vírus, *docking* molecular e predição. Os esforços nesse primeiro ano de pandemia estavam voltados para entender a estrutura genômica do vírus e verificar possíveis moléculas para produção de vacinas ou medicamentos (KIRTIPAL et al., 2020; LAN et al., 2020). Em janeiro de 2021 a OMS aprovou a primeira vacina para uso emergencial contra o SARS-CoV-2. Nesse ano, os principais campos de estudos envolveram as proteínas e os fármacos, os quais permaneceram nos estudos do primeiro semestre de 2022 (ARYA et al., 2021; MAJUMDER e MINKO, 2021; VERBEKE et al., 2021; WEN et al., 2022; YADAV et al., 2021; YAN et al., 2022). Mesmo após a aprovação das vacinas e sua distribuição, os estudos também se concentraram em fármacos contra a COVID-19, e em abril de 2022 a OMS divulgou a recomendação do medicamento antiviral Paxlovid. Em maio de 2022, o Ministério da Saúde incorporou o medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Observou-se que durante o ano de 2020, a maioria dos países e suas Universidades não tiveram redes de interação e contribuição e somente cerca

de 10% das conexões possíveis foram estabelecidas. Dentre os países, os Estados Unidos obteve uma contribuição mais abrangente, estabelecendo relações com várias instituições europeias e de países do continente americano, como Canadá, Argentina e Colômbia. De forma geral, muitas universidades vêm implementando pesquisas no campo da bioinformática, oferecendo oportunidades de especialização nessa área, cujos avanços tecnológicos e científicos aumentaram só recentemente, devido a demanda da pandemia do SARS-CoV-2.

Nos últimos dois anos observou-se o aumento de publicações envolvendo estudos com o SARS-CoV-2, o que leva a importância de mensurar a qualidade científica e o equilíbrio entre a produtividade e o impacto desses trabalhos (DINIS-OLIVEIRA, 2019). O valor do índice H gerado nesse levantamento (13), demonstrou que os pesquisadores possuem em média cerca de 13 artigos publicados, sendo que cada um foi citado pelo menos 13 vezes. Vale ressaltar que cada área tem próprias dinâmicas de produtividade (HIRSCH, 2005), e a presente avaliação foi realizada de forma geral. A publicação de Shajahan *et al.* (2020) foi a mais citada. Ao todo foram 127 citações desse trabalho, publicado em dezembro de 2020. O interesse principal da publicação foi o estudo da estrutura da proteína *Spike* e seus sítios de N- e O-glicosilação, projetados com ferramenta de 3D para observação dos domínios de ligação. Esse estudo trouxe a elucidação dessas estruturas que participam da ligação viral na célula do hospedeiro, importante para fabricação de vacinas, que em 2020 ainda não estavam aprovadas.

As publicações de 2022 não obtiveram citações maiores que 1, não significando que tiveram um desempenho abaixo, mas que são publicações recentes. Os principais temas abordados nessas publicações foram relacionados à busca de alvos para potenciais fármacos, a exemplo do estudo de Khan *et al.* (2022).

A bioinformática contribuiu na disponibilização de ferramentas que inicialmente auxiliaram nos estudos de identificação do genoma, disposição de estruturas e predição de alvos utilizados na medicina e nos estudos científicos. Com o entendimento da estrutura genômica do vírus SARS-CoV-2, vieram os estudos objetivando a busca de alvos que contemplavam principalmente as

regiões do receptor ACE2 (Enzima conversora de angiotensina), utilizado pelo vírus como ponto de entrada na célula do hospedeiro (SHAJAHAN *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2021; KHAN *et al.*, 2022). As ferramentas de bioinformática também possibilitaram o estudo da glicoproteína *Spike*, utilizada em vacinas, tais como as vacinas de mRNA COVID-19 (VERBEKE, 2021). O *docking* molecular foi amplamente utilizado nos estudos, o que sugere ser uma eficiente ferramenta para entender as interações moleculares para a descoberta ou o reaproveitamento de medicamentos (HUSSIEN, 2020). Observou-se também, uma variedade de ferramentas de bioinformática utilizados nos estudos.

Além dos esforços para entender a estrutura genômica e a complexidade do vírus, com a bioinformática foi possível verificar a viabilidade de reutilização de diversos fármacos, entre eles a hidroxicloroquina e o remdesivir, por meio de estudos preliminares (MAITI; BANERJEE, 2021; JUNG *et al.*, 2020; SPERANTA *et al.*, 2022). Entretanto, no caso da hidroxicloroquina, estudos de ensaios clínicos realizados e metanálises (AXFORS, 2021; YU; LI, 2021) comprovaram que o seu uso não trazia benefícios e que esse tipo de medicamento estava associado com o aumento de mortalidade em pacientes com COVID-19.

8 CONCLUSÃO

- As principais ferramentas utilizadas foram ferramentas de projeção computacional, visualização de estrutura 3D e ligação viral e docking molecular.
- Os alvos ACE2 e a glicoproteína *Spike*, foram os mais estudados com as ferramentas de bioinformática.
- A Índia foi o país com maior frequência nas publicações, entretanto com baixa centralidade, o que indica uma cooperação não satisfatória com outros países.
- Apesar do Canadá ter uma frequência baixa, apresentou a maior centralidade nas suas publicações, correspondente a 0,69, e a melhor conexão com outros países.
- O Brasil ficou entre os 10 países com maior frequência de publicações, mas não obteve valor de centralidade, o que indica insuficiente inter-relação com demais países.

Conclui-se que o uso da bioinformática é fundamental, tanto no âmbito de otimização de tempo, quanto em gastos de recursos na pesquisa. Os esforços gerados durante a pandemia, para identificação de alvos terapêuticos através de análises de bioinformática, foram importantes, principalmente pela urgência e controle da situação. Estudos clínicos são necessários antes da disponibilização do fármaco para a população.

Uma limitação imposta pela abordagem metodológica escolhida nesse trabalho, refere-se à delimitação das publicações pelo WoS e por esse motivo, é possível que alguns artigos não foram incluídos, sendo necessário a ampliação das buscas em outras bases de dados.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, L. *et al.* Viroinformatics-Based Analysis of SARS-CoV-2 Core Proteins for Potential Therapeutic Targets. **Antibodies**, v. 10, n. 1, p. 3, 11 jan. 2021.

AHSAN, M.A.; LIU, Y.; FENG, C.; ZHOU,.; MA, G.; BAI, Y.; CHEN, M. Bioinformatics resources facilitate understanding and harnessing clinical research of SARS-CoV-2. **Oxford University Press**, v. 22, n. 2, p. 714-725, mar. 2021.

ALSULAMI, A. F. *et al.* SARS-CoV-2 3D database: understanding the coronavirus proteome and evaluating possible drug targets. **Briefings in Bioinformatics**, v. 22, n. 2, p. 769–780, 8 jan. 2021.

ANAND, R. *et al.* Computational perspectives revealed prospective vaccine candidates from five structural proteins of novel SARS corona virus 2019 (SARSCoV-2). **PeerJ**, v. 8, p. e9855, 29 set. 2020.

ANAND, S. V.; SHUY, Y. K.; LEE, P. S. S.; LEE, E. S. One Year on: An Overview of Singapore's Response to COVID-19-What We Did, How We Fared, How We Can Move Forward. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 30, n. 18 (17), 9125, aug. 2021.

ARYA, R.; KUMARI, S.; PANDEY, B.; MISTRY, H.; BIHANI, S. C.; DAS, A.; PRASHAR, V.; GUPTA, G. D.; PANICKER, L.; KUMAR, M. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 2, 166725, jan. 2021.

AUWUL, M. R. *et al.* Bioinformatics and machine learning approach identifies potential drug targets and pathways in COVID-19. **Briefings in Bioinformatics**, 12 abr. 2021.

AXFORS, C. *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nature Communications**, v. 12, n. 2349, p. 1-13, abr. 2021.

BARREDA-MANSO, M. A. *et al.* In Silico and In Vitro Analyses Validate Human MicroRNAs Targeting the SARS-CoV-2 3'-UTR. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6094, 5 jun. 2021.

BAKHSHANDEH, B.; JAHANAFROOZ, Z.; ABBASI, A.; GOLI, M. B.; SADEGHI, M.; MOTTAQI, M. S.; ZAMANI, M. Mutations in SARS-CoV-2 - Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. **Microbial Pathogenesis**, v. 154, 104831, may. 2021.

BAYAT, A. Science, medicine, and the future: Bioinformatics. **The BMJ**, v. 27, n. 324 (7344), p.1018-22, abr. 2002.

CAVA, C.; BERTOLI, G.; CASTIGLIONI, I. Potential drugs against COVID-19 revealed by gene expression profile, molecular docking and molecular dynamic simulation. **Future Virology**, v. 16, n. 8, p. 527–542, ago. 2021.

CHEKE, R. S. The Molecular Docking Study of Potential Drug Candidates Showing Anti-COVID-19 Activity by Exploring of Therapeutic Targets of SARSCoV-2. **Eurasian Journal of Medicine and Oncology**, 2020.

CHELLAPANDI, P.; SARANYA, S. Genomics insights of SARS-CoV-2 (COVID19) into target-based drug discovery. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 10, p. 1777–1791, 31 jul. 2020.

CHEN, C. CiteSpace II: Detecting and Visualizing Emerging Trends and Transient Patterns in Scientific Literature. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 57, n. 3, p. 359-377, fev. 2006.

CHEN, W.; GAO, C.; LIU, Y.; WEN, Y.; HONG, X.; HUANG, Z. Bioinformatics Analysis of Prognostic miRNA Signature and Potential Critical Genes in Colon Cancer. **Frontiers in Genetics**, v. 9, n. 11, p. 478, jun. 2020.

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. **Cells**. v. 10, n. 2, p. 1-29, jan. 2021.

CHUAN-XING LI, JING GAO, ZICHENG ZHANG, LU CHEN, XUN LI, MENG ZHOU, ÅSA M WHEELLOCK, Multiomics integration-based molecular characterizations of COVID-19, **Briefings in Bioinformatics**, v.23, n.1, Jan. 2022.

CHUKWUDOZIE, O. S. et al. The Relevance of Bioinformatics Applications in the Discovery of Vaccine Candidates and Potential Drugs for COVID-19 Treatment. **Bioinformatics and Biology Insights**, v. 15, p. 11779322211002168, 2021.

DING, Y. *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. **Journal of Pathology**. v. 203, n. 2, p. 622-630, jun. 2004.

DINIS-OLIVEIRA, R. J. The H-index in Life and Health Sciences: Advantages, Drawbacks and Challenging Opportunities. **Current Drugs Research Reviews**, v. 11, n. 9, p. 82-84, nov. 2019.

DWIVEDY, A. et al. Characterization of the NiRAN domain from RNA-dependent RNA polymerase provides insights into a potential therapeutic target

against SARS-CoV-2. **PLOS Computational Biology**, v. 17, n. 9, p. e1009384, 13 set. 2021.

FISCON, G.; PACI, P. SAveRUNNER: an R-based tool for drug repurposing. **BMC bioinformatics**, v. 22, n. 1, p. 150, 23 mar. 2021.

GUAN *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *In*: KNOBLER, S. *et al.* (ed.). **Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak - Workshop Summary**. Washington (DC): National Academies Press, 2004, p. 157-169. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92462/pdf/Bookshelf_NBK92462.pdf. Acesso em: 30 nov. 2022.

HESS, D. J. **Science studies: An advanced introduction**. Nova Iorque: NYU Press, 1997, 206 p.

HIRSCH, J. E. An index to quantify an individual's scientific research output. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 15, n. 102, p. 46, nov. 2005.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Research**, v. 19, p. 622-630, may. 2021.

HUFSKY, F. *et al.* Computational strategies to combat COVID-19: useful tools to accelerate SARS-CoV-2 and coronavirus research. **Briefings in Bioinformatics**, v. 22, n. 2, p. 642–663, 1 mar. 2021.

HUSSIEN, M. A.; ABDELAZIZ, A. E. M. Molecular docking suggests repurposing of brincidofovir as a potential drug targeting SARS-CoV-2 ACE2 receptor and main protease. **Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics**, v. 9, n. 1, 8 ago. 2020.

JHA, P.; SALUJA, D.; CHOPRA, M. Structure-guided pharmacophore based virtual screening, docking, and molecular dynamics to discover repurposed drugs as novel inhibitors against endoribonuclease Nsp15 of SARS-CoV-2. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1–11, 2 jun. 2022.

JOKINEN, E. M. *et al.* Detection of Binding Sites on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor-Binding Domain by Molecular Dynamics Simulations in MixedSolvents. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, v. 18, n. 4, p. 1281–1289, jul. 2021.

JUNG, L. S; GUND, T. M.; NARAYAN, M. Comparison of Binding Site of Remdesivir and Its Metabolites with NSP12-NSP7-NSP8, and NSP3 of SARS CoV-2 Virus and Alternative Potential Drugs for COVID-19 Treatment. **Protein Journal**, v. 39, n. 6, p. 619-630, dez. 2020.

KANGABAM, R. et al. Next-generation computational tools and resources for coronavirus research: From detection to vaccine discovery. **Computers in Biology and Medicine**, v. 128, p. 104158, jan. 2021.

KAR, T. et al. A candidate multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–24, 2 jul. 2020.

KHAN, A. T.; KHALID, Z.; ZAHID, H.; YOUSAF, M. A.; SHAKOORI, A. R. A computational and bioinformatic analysis of ACE2: an elucidation of its dual role in COVID-19 pathology and finding its associated partners as potential therapeutic targets. **Journal of Biomolecular Structure Dynamics**, v. 40, n. 4, p. 1813-1829, mar. 2022.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Elsevier B.V Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, 104502, nov. 2020.

KRISHNAN, U. M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, v. 179, p. 85-100, dec. 2020.

KUMAR, S. et al. Identification of multipotent drugs for COVID-19 therapeutics with the evaluation of their SARS-CoV2 inhibitory activity. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 1998–2017, 2021.

LAN, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**. v. 581, n. 7807, p. 215-220, may. 2020.

LI, K.; DU, Y.; LI, L.; WEI, D. Q. Bioinformatics Approaches for Anti-cancer Drug Discovery. **Current Drug Targets**. v. 21, n. 1, p. 3-17, feb. 2020.

LOTFI, M.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Elsevier B.V Clinica Chimica Acta**, v. 508, p. 254-266, sep. 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, feb. 2020.

LUSCOMBE, N. M.; GREENBAUM, D.; GERSTEIN, M. Review What is bioinformatics? An introduction and overview. **Gene Expression**, v. 40, n. 5, p. 83-100, jan. 2001.

MAITI, S.; BANERJEE, A. Epigallocatechin gallate and theaflavin gallate interaction in SARS-CoV-2 spike-protein central channel with reference to the hydroxychloroquine interaction: Bioinformatics and molecular docking study. **Drug Development Research**, v. 82, n. 1, p. 86-96, feb. 2021.

MAJUMDER, J.; MINKO, T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. **AAPS Journal**, v. 5, n. 23 (1), 142021, jan. 2022.

MCINTOSH, K.; DEES, J. H.; BECKER, W. B.; KAPIKIAN, A. Z.; CHANOCK, R. M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** v. 57, n. 4, p. 933-40, apr. 1967.

MIN, Y.-Q. et al. SARS-CoV-2 nsp1: Bioinformatics, Potential Structural and Functional Features, and Implications for Drug/Vaccine Designs. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 29 set. 2020.

MONTES-GRAJALES, D.; OLIVERO-VERBEL, J. Bioinformatics Prediction of SARS-CoV-2 Epitopes as Vaccine Candidates for the Colombian Population. **Vaccines**, v. 9, n. 7, p. 797, 17 jul. 2021.

NORUZI, A.; GHOLAMPOUR, B.; GHOLAMPOUR, S.; JAFARI, S.; FARSHID, R.; STANEK, A.; SABOURY, A. A. Current and Future Perspectives on the COVID-19 Vaccine: A Scientometric Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, p. 750, jan. 2022.

OECD (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT). Bibliometric Indicators and Analysis of Research Systems Methods and examples. **Working Documents of the Science, Technology and Industry Directorate**. Jan. 1997. Disponível em: <https://www.oecdilibrary.org/docserver/208277770603.pdf?expires=1667736628&id=id&acname=guest&checksum=BEAF977F2216BAAE2D1D9D36873FC147>. Acesso em: 04 mar. 2022.

OMS (Organização Mundial da Saúde). Atualização epidemiológica semanal sobre COVID-19 - **Atualizações Situacionais de Emergência**. 26 out. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022>. Acesso em: 30 out. 2022.

OMS (Organização Mundial da Saúde). COVID-19 atual situação: visão geral de SARS-CoV-2 variantes circulantes. **O que sabemos sobre as novas variantes do COVID-19?** 21 fev.2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/update-84-current-covid-19-situationoverview-of-sars-cov-2-circulating-variants>. Acesso em: 22 fev.2023.

OULED AITOUNA, A. et al. Chemical reactivities and molecular docking studies of parthenolide with the main protease of HEP-G2 and SARS-CoV-2. **Journal of Molecular Structure**, v. 1243, p. 130705, nov. 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 71, mar. 2021.

PARRA, M. R.; COUTINHO, R. X.; PESSANO, E. F. Um breve olhar sobre a cienciometria: Origem, evolução, tendências e sua contribuição para o ensino em ciências. **Contexto e educação**. v. 34, n. 107, mar. 2019.

PATIL, S. B. A Scientometric Analysis of Global COVID-19 Research Based on Dimensions Database. **SSRN Electronic Journal**, p.1-15, jun. 2020.

PILLAY, T. S.; PILLAY, T. S. Gene of the month: The 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. **Journal of Clinical Pathology**, v. 73, n. 7, p. 366-369, may. 2020.

ROBSON, B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. **Computers in Biology and Medicine**, 11 abr. 2020.

RUSSO G, DI SALVATORE V, SGROI G, PARASILITI PALUMBO GA, RECHE PA, PAPPALARDO F. A multi-step and multi-scale bioinformatic protocol to investigate potential SARS-CoV-2 vaccine targets. **Brief Bioinform**, v.23, n.1, jan. 2022.

SANTOS, B. S.; SILVA, I.; LIMA, L.; ENDO, P. T.; ALVES, G.; RIBEIRO-DANTAS, M. D. C. Discovering temporal scientometric knowledge in COVID-19 scholarly production. **Springer International Publishing**, v. 127, n. 3, p. 1609-1642, jan. 2022.

SAADAT, K. A. S. M. RNAi-mediated siRNA sequences to combat the COVID19 pandemic with the inhibition of SARS-CoV2. **Gene Reports**, v. 26, p. 101512, mar. 2022.

SARKAR, M.; SAHA, S. Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies. **PLOS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0237300, 12 ago. 2020.

SCHNEEGANS, T.; STRAZA, T.; LEWIS, J. (ed.) **UNESCO Science Report: the race against time for smarter development**. Paris: UNESCO Publishing, 2021. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377433>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SEPEHRINEZHAD, A. et al. A Computational-Based Drug Repurposing Method Targeting SARS-CoV-2 and its Neurological Manifestations Genes and Signaling Pathways. **Bioinformatics and Biology Insights**, v. 15, p. 117793222110267, jan. 2021.

SHAJAHAN, A. et al. Deducing the N- and O- glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2. **Glycobiology**, v. 30, n. 12, 4 maio 2020.

SHARMA, A.; TIWARI, S.; DEB, M. K.; MARTY, J. L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, 106054, aug. 2020.

SKARIYACHAN, S. Scope of computational biology and bioinformatics toward the discovery of potential therapeutic agents against viral diseases. **Future Virology**, v. 17, n. 5, p. 257–260, maio 2022.

SONAM, S.; SINGH, K. S. Bioinformatics: Concepts and Applications. In: **Advances in Horticultural Crop Management and Value Addition**. India: Laxmi Publications Pvt Ltda, p. 127-132, 2019.

SPERANTA, A. *et al.* Structural Bioinformatics Used to Predict the Protein Targets of Remdesivir and Flavones in SARS-CoV-2 Infection. *Med Chem*. 2022;18(3):382-393.

SUGANYA, S.; DIVYA S.; PARANI, M. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2: Current advances in therapeutic targets and drug development. **Reviews in Medical Virology**. V. 31, n.3, may.2020.

SURAVAJHALA, R. *et al.* Molecular docking and dynamics studies of curcumin with COVID-19 proteins. **Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics**, v. 10, n. 1, 10 jun. 2021.

TAN, S. *et al.* Screening druggable targets and predicting therapeutic drugs for COVID-19 via integrated bioinformatics analysis. **Genes & Genomics**, v. 43, n. 1, p. 55–67, jan. 2021.

TOMAZOU, MARIOS *et al.* “Multi-omics data integration and network-based analysis drives a multiplex drug repurposing approach to a shortlist of candidate drugs against COVID-19.” **Briefings in bioinformatics**, v.22, n. 6, nov.2021.

TRAN, B. X.; HA, G. H.; NGUYEN, L. H.; VU, G. T.; HOANG, M. T.; LE, H. T.; LATKIN, C. A.; HO, C. S. H.; HO, R. C. M. Studies of novel coronavirus disease 19 (Covid-19) pandemic: A global analysis of literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 1-20, jun. 2020.

UPRETI, S. *et al.* Identification of novel inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptor from *Urtica dioica* to combat coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Molecular Diversity**, v. 25, n. 3, p. 1795–1809, 4 jan. 2021.

VERBEKE, R.; LENTACKER, I.; DE SMEDT, S. C.; DEWITTE, H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. **Journal of Controlled Release**, v. 10, n. 333, p. 511-520, may. 2021.

V'KOVSKI, P.; KRATZEL, A.; STEINER, S.; STALDER, H.; THIEL, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature**

Reviews Microbiology, v. 19, n. 3, p. 155-170, mar. 2021.

WAMAN, V. P. et al. The impact of structural bioinformatics tools and resources on SARS-CoV-2 research and therapeutic strategies. **Briefings in Bioinformatics**, v. 22, n. 2, p. 742–768, 22 dez. 2020.

WAN, S. et al. Thermodynamic and structural insights into the repurposing of drugs that bind to SARS-CoV-2 main protease. **Molecular Systems Design & Engineering**, v. 7, n. 2, p. 123–131, 2022.

WANG, M. Y. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers Cellular and Infection Microbiology**, v. 25, n. 10, 587269, nov. 2020.

WANG, T. et al. Integrated Bioinformatics Analysis for the Screening of Associated Pathways and Therapeutic Drugs in Coronavirus Disease 2019. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 3, p. 304–310, abr. 2021.

WANG, Y. et al. Therapeutic target database 2020: Enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, p. D1031-D1041, jan. 2020.

WEN, W. et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 516-523, dez. 2020.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, aug. 2020.

YADAV, R. et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 821, abr. 2021.

YAN, W.; ZHENG, Y.; ZENG, X.; HE, B.; CHENG, W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. **Signal Transduction and Target Therapy**, v. 7, n. 1, p. 26, jan. 2022.

YANCHAO, L. et al. Bioinformatics analysis of potential therapeutic targets for COVID-19 infection in patients with carotid atherosclerosis. , v. 15, n. 4, p. 437–447, abr. 2022.

YU, R.; LI, P. Computational and experimental studies on the inhibitory mechanism of hydroxychloroquine on hERG. **Toxicology**, v. 30, n. 458, 152822, jun. 2021.

ZHENG, C. J; HAN, L. Y.; YAP, C. W.; JI, Z. L.; CAO, Z. W.; CHEN, Y. Z. Therapeutic Targets: Progress of Their Exploration and Investigation of Their

Characteristics. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 2, p. 259-279, jun. 2006.

ZULFIQAR, H. et al. Identification of Potential Inhibitors against SARS-Cov-2 using Computational Drug Repurposing Study. **Current Bioinformatics**, v. 16, 26 jul. 2021.