

ANÁLISE *IN SILICO* DO PERFIL ADMET DO ZANAMIVIR E SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DA INFLUENZA

Rogério de Sousa Ferreira Júnior¹;

¹Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2779102014530072>.

Laura Quaresma Everton Diniz Vale²;

²Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2000550423774599>.

Raquel Mendes Bastos³;

³Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/0745441237562057>.

Luiz Mário da Silva Silveira⁴.

⁴Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2797505587086193>.

RESUMO: O presente estudo realizou uma análise *in silico* do perfil ADMET do zanamivir utilizando as plataformas SwissADME e ADMETLab 3.0, com o objetivo de avaliar suas propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e de química medicinal. Os resultados demonstraram que o zanamivir apresenta elevada polaridade, baixa lipofilicidade e reduzida biodisponibilidade oral, características compatíveis com sua limitada absorção gastrointestinal e necessidade de administração preferencial por via inalatória. O fármaco apresentou baixo potencial de interação com isoformas do citocromo P450 e reduzido risco cardiotoxico associado ao bloqueio do canal hERG. Entretanto, alguns parâmetros preditivos indicaram potencial mutagênico, genotóxico e nefrotóxico. Apesar disso, a baixa exposição sistêmica após administração pulmonar sugere relevância clínica limitada desses achados. Assim, os resultados reforçam a importância do desenvolvimento de estratégias farmacotécnicas capazes de otimizar a eficácia terapêutica e a aplicabilidade clínica do zanamivir no tratamento da influenza.

PALAVRAS-CHAVE: Zanamivir. Influenza. ADMET.

IN SILICO ANALYSIS OF THE ADMET PROFILE OF ZANAMIVIR AND ITS THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN INFLUENZA TREATMENT

ABSTRACT: This study performed an in silico analysis of the ADMET profile of zanamivir using the SwissADME and ADMETLab 3.0 platforms to evaluate its pharmacokinetic, toxicological, and medicinal chemistry properties. The results demonstrated that zanamivir presents high polarity, low lipophilicity, and reduced oral bioavailability, characteristics consistent with its limited gastrointestinal absorption and the need for preferential inhalation administration. The drug showed low potential for interactions with cytochrome P450 isoforms and reduced cardiotoxic risk associated with hERG channel blockade. However, some predictive parameters indicated mutagenic, genotoxic, and nephrotoxic potential. Despite these findings, the low systemic exposure after pulmonary administration suggests limited clinical relevance. Therefore, the results highlight the importance of developing pharmaceutical strategies capable of optimizing the therapeutic efficacy and clinical applicability of zanamivir in influenza treatment.

KEY-WORDS: Zanamivir. Influenza. ADMET.

INTRODUÇÃO

O Influenza é um vírus de RNA fita simples (ssRNA) de sentido negativo, pertencente ao gênero *Orthomyxovirus*, caracterizado por alta variabilidade genética e circulação na população humana pelo menos desde 1580 (Saunders-Hastings; Krewski, 2016). Trata-se de uma infecção respiratória febril aguda e contagiosa que, em adultos saudáveis, geralmente é autolimitada e não requer tratamento específico, entretanto, podem ocorrer complicações como pneumonia e exacerbações de asma e bronquite crônica, além de sintomas frequentes, como febre, tosse, calafrios ou sudorese, mialgias e mal-estar (Gaitonde; Moore; Morgan, 2019; Jackson et al., 2011).

Existem quatro tipos de vírus influenza classificados como A, B, C e D, de acordo com a antigenicidade das nucleoproteínas e proteínas da matriz *in vivo*, sendo o tipo A o principal responsável por pandemias devido à sua elevada suscetibilidade à variação antigênica (World Health Organization, 2024). A última pandemia ocorreu em 2009, causada pelo subtipo H1N1 (“gripe suína”), entretanto, nas últimas décadas, os vírus da influenza aviária altamente patogênicos dos subtipos H5N1 e H7N9 têm despertado preocupação devido à possibilidade de transmissão de animais para humanos (Gao et al., 2013; Smith et al., 2009; Webby, 2003). Além disso, a elevada taxa mutagênica desses vírus contribui para o rápido desenvolvimento de resistência viral (Schade et al., 2015). Desse modo, a eficácia da vacinação contra a gripe tem sido considerada insatisfatória frente à constante diversidade de cepas virais, mantendo a influenza como uma importante ameaça à saúde pública (Wenjun, 2020).

Nesse contexto, os inibidores da neuraminidase (NAIs), amplamente utilizados na profilaxia e no tratamento da influenza, foram desenvolvidos na década de 1990. Esses fármacos atuam prevenindo a disseminação do vírus influenza por meio do bloqueio da liberação viral da célula hospedeira, além de reduzirem o tempo para alívio dos sintomas (Su et al., 2022). Apesar da relevância da farmacoterapia no manejo da gripe sazonal, o uso de medicamentos de pequenas moléculas apresenta eficácia apenas parcial, uma vez que algumas cepas virais exibem resistência aos adamantanos, ao oseltamivir (Tamiflu®), um inibidor da neuraminidase, e ao baloxavir marboxil (Xofluza®) (Jefferson et al., 2009; Poland; Jacobson; Ovsyannikova, 2009). Nesse cenário, o zanamivir (Relenza®) destaca-se por apresentar um perfil mais favorável frente a cepas resistentes, mantendo atividade antiviral mesmo contra variantes associadas à resistência a outros fármacos utilizados no tratamento da influenza (Oh et al., 2017).

O zanamivir foi o primeiro inibidor da neuraminidase aprovado para a prevenção e o tratamento da gripe, demonstrando potente atividade contra um amplo painel de cepas de influenza A e B, incluindo variantes mutantes, embora apresente limitações farmacocinéticas (Heneghan et al., 2014; Schade et al., 2015). Esse perfil reduzido de resistência pode ser atribuído, principalmente, à presença de um grupo guanidina e à sua semelhança estrutural com o ácido siálico. Ademais, sua estrutura molecular singular favorece interações mais fortes com o sítio ativo viral, contribuindo para o aumento de sua eficácia terapêutica geral (Colman, 2005).

Esse fármaco encontra-se inserido no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) e integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) para o manejo de agravos com potencial impacto endêmico e condições relacionadas à vulnerabilidade socioeconômica (Brasil, 2024b). Comercialmente, é disponibilizado como Relenza®, formulado em pó para inalação oral e acondicionado em dispositivos Rotadisk®, contendo zanamivir micronizado para administração pulmonar (Brasil, 2024a). A escolha dessa via de administração está relacionada às limitações associadas à administração oral convencional do fármaco, decorrentes de suas características farmacocinéticas (Schade et al., 2015).

Sendo assim, apesar do seu relevante potencial antiviral, a utilização clínica do zanamivir ainda apresenta desafios importantes. A administração por inalação oral pode resultar em variabilidade farmacocinética significativa, além de limitar o uso em pacientes com doenças respiratórias crônicas, especialmente devido ao risco de broncoespasmo (Reyna et al., 2023; Su et al., 2022). Outrossim, o tratamento requer início precoce após o aparecimento dos sintomas para obtenção de melhores resultados terapêuticos. Em casos graves e potencialmente fatais de influenza, o zanamivir também pode ser administrado por via intravenosa, entretanto, essa estratégia demanda suporte profissional e maior infraestrutura clínica, o que eleva os custos do tratamento e restringe sua aplicabilidade (Chan-Tack; Murray; Birnkrant, 2009; Nice, 2023; Shelton et al., 2011). Ademais, a formulação intravenosa do zanamivir não é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA), sendo aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com o nome comercial Dectova (EMA, 2024).

Diante dessas limitações, a busca por alternativas que possam otimizar o desempenho terapêutico do zanamivir torna-se necessária, especialmente para populações como crianças, idosos e pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), nos quais a administração inalatória pode ser dificultada ou menos eficaz (Calfee et al., 1999; Shanmugam et al., 2013). Sob esse prisma, a análise ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) *in silico* de fármacos comercializados com limitações terapêuticas representa uma estratégia relevante para viabilizar o reposicionamento de substâncias medicamentosas e o desenvolvimento de novas formulações, como pró-fármacos ou sistemas de entrega nanoestruturados, visando corrigir limitações relacionadas à solubilidade, permeabilidade e metabolismo excessivo. Além disso, a utilização de ferramentas computacionais modernas possibilita prever propriedades farmacocinéticas e toxicológicas ainda pouco exploradas durante o desenvolvimento original do fármaco, contribuindo para a redução da toxicidade, otimização da eficácia terapêutica e ampliação de sua meia-vida biológica (Xiong et al., 2021).

Dessa forma, a investigação *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos do zanamivir representa uma abordagem relevante para ampliar a compreensão sobre seu perfil ADMET, fornecendo subsídios para futuras estratégias voltadas à otimização de sua eficácia terapêutica, segurança e aplicabilidade clínica no tratamento da influenza.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos do zanamivir utilizando os softwares SwissADME e ADMETLab 3.0 visando avaliar seu perfil ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), bem como compreender suas limitações farmacológicas e potenciais implicações terapêuticas no tratamento da influenza.

METODOLOGIA

A estrutura molecular do zanamivir foi obtida na base PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) em formato SMILES e analisada *in silico* pelas plataformas SwissADME (<https://www.swissadme.ch/>) e ADMETLab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>). No SwissADME, foram avaliadas propriedades físico-químicas, lipofilicidade, solubilidade, parâmetros de druglikeness, absorção gastrointestinal, permeabilidade, interação com P-gp, potencial de inibição do citocromo P450 e aspectos de química medicinal. No ADMETLab 3.0, foram analisados parâmetros farmacocinéticos relacionados à absorção, distribuição, metabolismo e excreção, além de propriedades toxicológicas, incluindo mutagenicidade, carcinogenicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hematotoxicidade,

genotoxicidade e citotoxicidade celular. Também foram investigadas interações com vias toxicológicas do sistema Tox21.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação as propriedades físico-químicas, o zanamivir apresentou massa molecular de 332,31 g/mol, 8 aceptores e 7 doadores de ligações de hidrogênio e área de superfície polar topológica (TPSA) igual a 200,72 Å². Ao interpretar esses parâmetros com base nas regras de *druglikeness*, observa-se que o fármaco apresenta apenas uma violação à regra de Lipinski, relacionada ao excesso de doadores de ligações de hidrogênio (>5), enquanto os parâmetros de massa molecular, Log P e número de aceptores permaneceram dentro dos limites estabelecidos. Entretanto, o composto apresentou inadequação nas regras de Veber, Egan, Ghose e Muegge, principalmente em decorrência do elevado TPSA e da reduzida lipofilicidade (Egan; Merz; Baldwin, 2000; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Lipinski et al., 2001; Muegge, 2003; Veber et al., 2002).

Imagem 1: Parâmetros ADMET do Zanamivir.

DADOS DA MOLÉCULA				
PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS		LIPOFILICIDADE		
Fórmula	C12H20N4O7	Log P _{ow} (iLOGP)	-0.69	
Peso molecular	332.31 g/mol	Log P _{ow} (XLOGP3)	-3.19	
Número de átomos pesados	23	Log P _{ow} (WLOGP)	-3.79	
Número de átomos aromáticos pesados	0	Log P _{ow} (MLOGP)	-3.18	
Número de ligações rotacionáveis	7	Log P _{ow} (SILICOS-IT)	-3.01	
Número de aceptores de ligação de hidrogênio	8	Log P _{ow} (Consenso)	-2.77	
Número de doadores de ligação de hidrogênio	7			
TPSA (Å²)	200.72			
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		FARMACOCINÉTICA		
Log S (ESOL)	0.57	Absorção GI	Baixa	
Solubilidade (ESOL)	1.24e+03 mg/ml ; 3.73e+00 mol/l	Permeabilidade BBB	Não	
Classe (ESOL)	Altamente solúvel	Substrato de P-gp	Sim	
Log S (Ali)	-0.46	Inibidor de CYP1A2	Não	
Solubilidade (Ali)	1.16e+02 mg/ml ; 3.50e-01 mol/l	Inibidor de CYP2C19	Não	
Classe (Ali)	Muito solúvel	Inibidor de CYP2C9	Não	
Log S (SILICOS-IT)	2.04	Inibidor de CYP2D6	Não	
Solubilidade (SILICOS-IT)	3.69e+04 mg/ml ; 1.11e+02 mol/l	Inibidor de CYP3A4	Não	
Classe (SILICOS-IT)	Solúvel	Log K _p (permeação cutânea)	-10.59 cm/s	
DRUGLIKENESS				
Lipinski	1 violação (NHorOH > 5)	Egan	1 violação (TPSA > 131.6)	Pontuação de Biodisponibilidade 0.17
Ghose	1 violação (WLOGP < -0.4)	Muegge	3 violações (XLOGP3 < -2, TPSA > 150, H-don > 5)	
Veber	1 violação (TPSA > 140)			
QUÍMICA MEDICINAL				
PAINS	0 alerta			
Brenk	2 alertas: imine_1, imine_2			
Leadlikeness	Sim			

Fonte: SwissADME, 2026.

Os parâmetros de lipofilicidade obtidos no SwissADME reforçaram o caráter altamente hidrofílico do composto, com valores negativos de Log P em todos os modelos avaliados e Log P consenso de -2,77. Consequentemente, os modelos de solubilidade classificaram o zanamivir como solúvel a altamente solúvel em água. Embora a elevada solubilidade seja favorável para fármacos administrados por via parenteral, como a formulação intravenosa do zanamivir (Dectova). A combinação entre baixa lipofilicidade e elevada polaridade compromete significativamente a permeação intestinal passiva, refletindo diretamente na baixa pontuação de biodisponibilidade oral predita (Bioavailability Score = 0,17) (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Savjani; Gajjar; Savjani, 2012).

Esses resultados justificam as limitações associadas à administração oral convencional do fármaco e corroboram a necessidade de formulações por via inalatória. Além disso,

o composto foi classificado como *lead-like*, sugerindo potencial para futuras otimizações estruturais (Patil; Adnaik; Shaikh, 2025). Na avaliação de química medicinal, não foram observados alertas PAINS, indicando baixa probabilidade de interferências inespecíficas em ensaios biológicos. No entanto, foram identificados alertas Brenk relacionados a grupos imina, sugerindo possíveis limitações estruturais associadas a fragmentos da molécula potencialmente tóxicos, quimicamente reativos, metabolicamente instáveis ou com propriedades responsáveis por uma farmacocinética inadequada (Baell; Holloway, 2010; Brenk et al., 2008).

Na avaliação farmacocinética, o SwissADME previu baixa absorção gastrointestinal, ausência de permeação pela barreira hematoencefálica e reduzida permeabilidade cutânea (Log Kp = -10,59 cm/s), perfil compatível com compostos altamente polares e pouco lipofílicos (Daina; Zoete, 2016; Potts; Guy, 1992). O zanamivir também foi classificado como substrato da glicoproteína P, porém, isso não foi confirmado por estudos *in vitro*, os quais afirmam que ele não é substrato ou inibidor dessa proteína de membrana (EMA, 2024). Ademais, o software indicou ausência de potencial inibitório significativo sobre as principais isoformas do citocromo P-450, incluindo CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, evidenciando baixo risco de interações medicamentosas mediadas pelo metabolismo hepático. O que está de acordo com o perfil farmacocinético estabelecido pela literatura para esse fármaco, o qual praticamente não é metabolizado pelo fígado e não interfere na atividade do citocromo P-450 (Yu; Xiang; Liu, 2025).

Os resultados obtidos no ADMETLab 3.0 corroboraram os achados do SwissADME. A permeabilidade em células Caco-2 foi baixa (-6,051), valor inferior ao considerado ideal para absorção intestinal eficiente (Van Breemen; Li, 2005). Outrossim, os índices de biodisponibilidade oral predita (F20%, F30% e F50%) demonstraram elevada probabilidade de biodisponibilidade inferior a 20%, 30% e 50%, respectivamente, reforçando a inadequação do zanamivir para administração oral convencional (Fu et al., 2024).

Imagem 2: Parâmetros ADMET do Zanamivir.

DADOS DA MOLÉCULA (ADMET)					
ABSORPTION			DISTRIBUTION		
Property	Value	Comentário	Property	Value	Comentário
Caco-2 Permeability	-6.051	Permeabilidade baixa (ótimo: maior que -5.15 Log unit).	PPB	10.244	Ligação moderada a proteínas plasmáticas (ótimo: < 90%).
F20%	0.909	Alta probabilidade de biodisponibilidade < 20%.	VDss	-0.641	Volume de distribuição baixo (ótimo: 0.04-20 L/kg).
F30%	0.939	Alta probabilidade de biodisponibilidade < 30%.	Fu	91.227	Fração livre alta no plasma (> 20%).
F50%	0.841	Alta probabilidade de biodisponibilidade < 50%.			
			METABOLISM		
			Property	Value	Comentário
			HLM Stability	0.001	Molécula muito estável em microsomas hepáticos humanos (ótimo: estável > 30 min).
			EXCRETION		
			Property	Value	Comentário
			Cl _{plasma} (ml/min/kg)	1.283	Clearance plasmático baixo (< 5 ml/min/kg).
			T _{1/2} (h)	1.901	Meia-vida curta (1-4 horas).
TOXICITY					
Property	Value	Comentário	Property	Value	Comentário
HERG Blockers	0.014	Baixa probabilidade de bloquear o canal HERG.	Hematotoxicity	0.886	Alta probabilidade de hematotoxicidade.
HERG Blockers (10um)	0.037	Baixa probabilidade de bloquear o HERG (IC50 < 10 µM).	Genotoxicity	0.995	Muito alta probabilidade de genotoxicidade.
AMES Muta genicity	0.809	Alta probabilidade de ser mutagênico (AMES positivo).	A549 Cytotoxicity	0.005	Muito baixa probabilidade de citotoxicidade (A549).
Skin Sensitization	0.967	Alta probabilidade de causar sensibilização da pele.	HEK293 Cytotoxicity	0.017	Muito baixa probabilidade de citotoxicidade (HEK293).
Carcinogenicity	0.172	Baixa probabilidade de ser carcinogênico.	RPMI-8226 Cytotoxicity	0.054	Baixa probabilidade de citotoxicidade (RPMI-8226).
Respiratory	0.171	Baixa probabilidade de toxicidade respiratória.	Drug-induced Neurotoxicity	0.072	Baixa probabilidade de neurotoxicidade induzida por fármacos.
Human Hep atotoxicity	0.777	Alta probabilidade de hepatotoxicidade.			
Drug-induced Nephrotoxicity	0.716	Alta probabilidade de nefrotoxicidade induzida por fármacos.			
TOX21 PATHWAY					
Pathway	Value	Comentário	Pathway	Value	Comentário
NR-AR	0.0	Inativo em receptor de hidrocarboneto anílico.	NR-PPAR-gamma	0.0	Inativo no receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama.
NR-AR	0.0	Inativo em receptor androgênico.	SR-AE	0.006	Muito baixa ativação do elemento de resposta antioxidante.
NR-AR-LBD	0.127	Baixa ativação do domínio de ligação do receptor androgênico.	SR-ATAD5	0.0	Inativo na proteína 5 contendo domínio AAA ATPase.
NR-Aromatase	0.171	Inativo na aromatase (CYP19A1).	SR-HSE	0.0	Inativo no elemento de resposta ao fator de choque térmico.
NR-ER	0.064	Baixa ativação do receptor de estrogênio.	SR-AMP	0.001	Muito baixa alteração do potencial da membrana mitocondrial.
NR-ER-LBD	0.002	Muito baixa ativação do domínio de ligação do receptor de estrogênio.	SR-p53	0.001	Muito baixa ativação da proteína supressora tumoral p53.

Fonte: ADMETLab3.0, 2026.

A ligação às proteínas plasmáticas (PPB = 10,244%) foi baixa, enquanto a fração livre plasmática (F_u = 91,227%) mostrou-se elevada. Esses achados indicam que grande parte do zanamivir permanece circulante na forma livre, potencialmente disponível para atividade farmacológica. O volume de distribuição (VD_{ss} = -0,641 L/kg) sugere distribuição tecidual limitada, indicando que o fármaco está amplamente confinado ao plasma ou ao fluido extracelular, comportamento compatível com a natureza altamente hidrofílica do composto (Mansoor; Mahabadi, 2023). Em relação ao metabolismo e eliminação, o zanamivir apresentou elevada estabilidade microsossomal hepática (HLM stability = 0,001), indicando baixa susceptibilidade ao metabolismo hepático. A depuração plasmática predita foi baixa (1,283 mL/min/kg), enquanto a meia-vida estimada foi curta (1,901 h). Esses dados são coerentes com estudos farmacocinéticos prévios que demonstram eliminação predominantemente renal do zanamivir na forma inalterada (EMA, 2024).

No contexto toxicológico, o zanamivir apresentou baixo potencial para bloqueio do canal hERG, indicando reduzido risco de cardiotoxicidade associada ao prolongamento do intervalo QT (Feng et al., 2018). Também foram observadas baixas probabilidades de toxicidade respiratória, neurotoxicidade, carcinogenicidade e citotoxicidade em linhagens celulares A549, HEK293 e RPMI-8226. Entretanto, alguns parâmetros toxicológicos merecem atenção. O modelo preditivo indicou probabilidade elevada de mutagenicidade pelo teste de Ames (0,809), genotoxicidade (0,995), hematotoxicidade (0,886), nefrotoxicidade (0,716), hepatotoxicidade humana (0,777) e potencial de sensibilização cutânea (0,967) (Fu et al., 2024). Apesar desses resultados, é importante destacar que ferramentas *in silico* frequentemente superestimam riscos toxicológicos para moléculas altamente polares ou estruturalmente semelhantes a metabólitos endógenos (Barber et al., 2015). Além disso, tais efeitos não são amplamente descritos na prática clínica do zanamivir, especialmente devido à sua baixa biodisponibilidade sistêmica após administração inalatória (EMA, 2024).

Na avaliação das vias toxicológicas do sistema Tox21, o zanamivir apresentou baixa probabilidade de ativação de receptores nucleares e elementos regulatórios celulares, incluindo receptores androgênicos, estrogênicos, aromatase, PPAR- γ , elementos de resposta antioxidante (ARE), proteína p53 e potencial de membrana mitocondrial. Esses resultados sugerem reduzida interferência do composto em vias celulares relacionadas à disfunção endócrina, estresse oxidativo e dano mitocondrial (Xiong et al., 2021).

Assim, os resultados reforçam a importância de estratégias farmacotécnicas capazes de otimizar a permeabilidade e biodisponibilidade do fármaco, incluindo pró-fármacos, sistemas nanoestruturados e novas formas de liberação pulmonar, visando ampliar sua eficácia terapêutica e aplicabilidade clínica no tratamento da influenza.

CONCLUSÃO

A análise *in silico* do zanamivir demonstrou que o fármaco apresenta perfil farmacocinético caracterizado por elevada hidrofobicidade, alta polaridade molecular

e reduzida biodisponibilidade oral, fatores que justificam sua administração preferencial por via inalatória. Além disso, o composto apresentou baixo potencial de interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 e reduzido risco cardiotoxico. Embora alguns alertas toxicológicos tenham sido identificados pelos modelos preditivos, a baixa exposição sistêmica do zanamivir após administração pulmonar sugere relevância clínica limitada desses achados. Dessa forma, os resultados contribuem para a compreensão do perfil ADMET do zanamivir e reforçam a importância do desenvolvimento de novas estratégias farmacotécnicas capazes de otimizar sua eficácia terapêutica e aplicabilidade clínica no tratamento da influenza.

REFERÊNCIAS

- BAELL, J. B.; HOLLOWAY, G. A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2719–2740, 8 abr. 2010.
- BARBER, C. et al. Establishing best practise in the application of expert review of mutagenicity under ICH M7. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 367–377, 1 out. 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Relenza®: bula do medicamento**. Brasília, DF: ANVISA, 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=relenza>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2024** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf.
- BRENK, R. et al. Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases. **ChemMedChem**, v. 3, n. 3, p. 435–444, 14 mar. 2008.
- CALFEE, D. P. et al. Safety and Efficacy of Intravenous Zanamivir in Preventing Experimental Human Influenza A Virus Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1616–1620, 1 jul. 1999.
- CHAN-TACK, K. M.; MURRAY, J. S.; BIRNKRANT, D. B. Use of Ribavirin to Treat Influenza. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 17, p. 1713–1714, 22 out. 2009.
- COLMAN, P. Zanamivir: an influenza virus neuraminidase inhibitor. **Expert Review of Anti infective Therapy**, v. 3, n. 2, p. 191–199, abr. 2005.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a Free Web Tool to Evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 3 mar. 2017.

- DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117–1121, 24 maio 2016.
- EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, out. 2000.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Dectova: EPAR – Informação do produto**. Amsterdã: European Medicines Agency, 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/dectova-epar-product-information_pt.pdf
- FENG, P. et al. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibition of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins. **Chemico-Biological Interactions**, v. 293, p. 115–123, set. 2018.
- FU, L. et al. ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. **Nucleic acids research**, v. 52, n. W1, 4 abr. 2024.
- GAITONDE, D. Y.; MOORE, F. C.; MORGAN, M. K. Influenza: Diagnosis and Treatment. **American Family Physician**, v. 100, n. 12, p. 751–758, 15 dez. 2019.
- GAO, R. et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p. 1888–1897, 16 maio 2013.
- GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, jan. 1999.
- HENEGHAN, C. J. et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. **BMJ**, v. 348, n. apr09 2, p. g2547–g2547, 9 abr. 2014.
- JACKSON, R. J. et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: A systematic review. **Journal of Infection**, v. 62, n. 1, p. 14–25, jan. 2011.
- JEFFERSON, T. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 339, n. dec07 2, p. b5106–b5106, 8 dez. 2009.
- LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3–26, mar. 2001.
- MANSOOR, A.; MAHABADI, N. **Volume of Distribution**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/>>.
- MUEGGE, I. Selection criteria for drug-like compounds. **Medicinal Research Reviews**, v. 23, n. 3, p. 302–321, 14 mar. 2003.

NICE. **BNF is only available in the UK**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/bnf-uk>> only>.

OH, D. Y. et al. Selection of multi-drug resistant influenza A and B viruses under zanamivir pressure and their replication fitness in ferrets. **Antiviral therapy**, v. 23, n. 4, p. 295–306, 2017.

PATIL, MISS. N. B.; ADNIAK, DR. R. S.; SHAIKH, MISS. T. T. Swiss ADME Predictions of Pharmacokinetics and Drug-Likeness Characteristics of Secondary Metabolites Found in Glycyrrhiza glabra. **International Journal of Science and Research Methodology**, v. 28, n. 1, p. 16–24, 2025.

POLAND, G. A.; JACOBSON, R. M.; OVSYANNIKOVA, I. G. Influenza Virus Resistance to Antiviral Agents: A Plea for Rational Use. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 48, n. 9, p. 1254–1256, 2009.

POTTS, R. O.; GUY, R. H. Predicting Skin Permeability. **Pharmaceutical Research**, v. 09, n. 5, p. 663–669, 1992.

REYNA, D. et al. A five-day treatment course of zanamivir for the flu with a single, self administered, painless microneedle array patch: Revolutionizing delivery of poorly membrane permeable therapeutics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 641, p. 123081, jun. 2023.

SAUNDERS-HASTINGS, P.; KREWSKI, D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. **Pathogens**, v. 5, n. 4, p. 66, 6 dez. 2016.

SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, v. 2012, p. 1–10, 5 jul. 2012.

SCHADE, D. et al. Zanamivir Amidoxime- and N-Hydroxyguanidine-Based Prodrug Approaches to Tackle Poor Oral Bioavailability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 9, p. 3208–3219, 1 set. 2015.

SHANMUGAM, S. et al. Zanamivir Oral Delivery: Enhanced Plasma and Lung Bioavailability in Rats. **Biomolecules & therapeutics**, v. 21, n. 2, p. 161–169, 31 mar. 2013.

SHELTON, M. J. et al. Zanamivir Pharmacokinetics and Pulmonary Penetration into Epithelial Lining Fluid following Intravenous or Oral Inhaled Administration to Healthy Adult Subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 5178–5184, 6 set. 2011.

SMITH, G. J. D. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine origin H1N1 influenza A epidemic. **Nature**, v. 459, n. 7250, p. 1122–1125, jun. 2009.

SU, H.-C. et al. Comparative effectiveness of neuraminidase inhibitors in patients with influenza: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 2, p. 158–169, fev. 2022.

- VAN BREEMEN, R. B.; LI, Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 1, n. 2, p. 175–185, ago. 2005.
- VEBER, D. F. et al. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, jun. 2002.
- WEBBY, R. J. Are We Ready for Pandemic Influenza? **Science**, v. 302, n. 5650, p. 1519–1522, 28 nov. 2003.
- WENJUN, M. Swine Influenza Virus: Current Status and Challenge. **Virus Research**, v. 288, p. 198118, ago. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Influenza (seasonal)**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal#tab=tab_1>.
- XIONG, G. et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 24 abr. 2021.
- YU, L.; XIANG, Q.; LIU, L. Oseltamivir-induced hepatotoxicity: A retrospective analysis of the FDA adverse event reporting system. **PloS one**, v. 20, n. 2, p. e0314970, 2025.