UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA

IZABELLE SALVIANO DE VASCONCELOS

BUSCA FARMACOFÓRICA BASEADA EM GRUPOS QUÍMICOS IDENTIFICA MOLÉCULAS PROMISSORAS CONTRA AS PROTEÍNAS DO SARS-CoV-2

JOÃO PESSOA
2026

IZABELLE SALVIANO DE VASCONCELOS

BUSCA FARMACOFÓRICA BASEADA EM GRUPOS QUÍMICOS IDENTIFICA MOLÉCULAS PROMISSORAS CONTRA AS PROTEÍNAS DO SARS-CoV-2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotecM) da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Edson Luiz Folador

JOÃO PESSOA

2026

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

V331b Vasconcelos, Izabelle Salviano de.
Busca farmacofórica baseada em grupos químicos identifica moléculas promissoras contra as proteínas do SARS-CoV-2 / Izabelle Salviano de Vasconcelos. - João Pessoa, 2026.
126 f. : il.

Orientação: Edson Luiz Folador.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CBIOTEC.

1. Covid-19. 2. ADMET - Inteligência Artificial. 3. Docking molecular. 4. Prospecção de fármacos. 5. Rutina. 6. Triagem virtual - fármacos. I. Folador, Edson Luiz. II. Título.

UFPB/BC CDU 578.834(043)

Elaborado por RUSTON SAMMEVILLE ALEXANDRE MARQUES DA SILVA - CRB-15/0386

Ata da 53ª (quinquagésima terceira) Dissertação de Mestrado da aluna do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia **IZABELLE SALVIANO DE VASCONCELOS** candidata ao Título de "Mestre" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada à Saúde.

Às quatorze horas (14h00) do dia 26 de março do ano de dois mil e vinte e seis (26/03/2026), no Auditório do IPeFarM, reuniram-se em caráter de Solenidade Pública os membros da Comissão designada para examinar a aluna **Izabelle Salviano de Vasconcelos** candidata ao Título de "MESTRE" em Biotecnologia. Foram componentes da Banca Examinadora os professores Edson Luiz Folador (Orientador) (Universidade Federal da Paraíba); Ian Porto Gurgel do Amaral (Examinador interno) (Universidade Federal da Paraíba); Enéas Ricardo de Morais Gomes (Examinador interno) (Universidade Federal da Paraíba); Neila Lidiany Ribeiro (Examinador externo) (Universidade Federal da Paraíba). Dando início aos trabalhos, o Presidente da Banca professor Edson Luiz Folador, após declarar os objetivos da reunião, apresentou a candidata **Izabelle Salviano de Vasconcelos**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado "**Busca farmacofórica baseada em grupos químicos identifica moléculas promissoras contra as proteínas do SARS-CoV-2**". Após discorrer sobre o referido tema, a candidata foi arguida pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida, passou a Comissão em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação, declarou o presidente achar-se a examinada **Izabelle Salviano de Vasconcelos,** legalmente habilitada a receber o Título de "MESTRE" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada à Saúde, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito à expedição do Diploma que a mesma faz jus. Nada mais havendo a tratar, eu, Tânia Maria Alves de Araújo, na qualidade de secretária, lavrei a presente Ata que submeto a aprovação da Comissão Examinadora.

[redacted]

Tânia Maria Alves de Araújo (Secretária)

[redacted]

Prof. Dr. Edson Luiz Folador (Orientador)

[redacted]

Prof. Dr. Ian Porto Gurgel do Amaral (Examinador interno)

[redacted]

Prof. Dr. Enéas Ricardo de Morais Gomes (Examinador interno)

[redacted]

Profa. Dra. Neila Lidiany Ribeiro (Examinador externo)

A Deus, fonte de força, propósito e sustento.

Ao meu avô, William Guedes de Vasconcelos (in memoriam), que segurou minha mão nos primeiros passos até a escola e, no silêncio de uma caminhada, me ensinou a importância de seguir adiante.

Aos meus pais, meu alicerce, por todo amor.

Ao meu esposo, por caminhar ao meu lado com amor, paciência, apoio e confiança.

Aos meus amigos, em especial a Wanessa, a irmã que a vida que me deu.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Edson Luiz Folador, pela paciência, orientações e confiança depositada em mim ao longo deste percurso. Seus ensinamentos foram fundamentais para meu amadurecimento acadêmico e profissional.

Aos colegas do Lambda (Laboratório Multiusuário de Bioinformática e Análise de Dados), pela parceria, discussões produtivas e por tornarem o ambiente de pesquisa mais leve e colaborativo.

Um agradecimento especial à Mirella, que esteve ao meu lado enfrentando todos os desafios e situações deste processo. Sua presença e apoio foram essenciais para que eu alcançasse este objetivo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotecM), pelo suporte institucional e oportunidade de qualificação.

Este trabalho contou com o apoio fundamental das seguintes agências de fomento e instituições, às quais expresso meu reconhecimento: À Universidade Federal da Paraíba (UFPB), por meio da Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPESQ) e Pró-Reitoria de Pós-Graduação (PRP), pelo suporte concedido através dos editais internos (n°03/2020 e n°06/2021). Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), pelo financiamento de projetos (2016, 2020, 2021 e 2024).

Por fim, expresso minha gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 evidenciou a necessidade de novas estratégias terapêuticas, especialmente frente a emergência de variantes com maior transmissibilidade e escape imunológico. Nesse panorama, a triagem virtual surge como uma estratégia promissora *in silico* para a descoberta de medicamentos auxiliado pelo computador. Entre os produtos naturais promissores no desenvolvimento de novos fármacos, destaca-se a rutina, estudada por suas propriedades farmacológicas e atividade antiviral. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar busca farmacofórica, usando como modelo, grupos químicos gerados com análogos de rutina, objetivando identificar moléculas capazes de inibir as proteínas do SARS-CoV-2. Inicialmente, 220 moléculas com similaridade estrutural à rutina foram baixadas no banco de dados PubChem. Para escolha dos alvos foram selecionadas 4.124 estruturas tridimensionais das proteínas do SARS-CoV-2 no Protein Data Bank (PDB) e filtradas por similaridade estrutural, permanecendo aquelas com RMSD >0.5 angstroms, resultando em 1.569 estruturas 3D. A partir dessas estruturas foram preditas 193.561 *pockets* com o *fpocket* sendo mantidas 4.000 com *druggability score* ≥ 0,5. Os 4.000 *pockets* e 220 ligantes selecionados foram preparados e submetidos ao *docking,* totalizando 346.952 complexos gerados pelo QuickVina 2, contabilizando mais de 3 milhões de interações com o PLIP, gerando 1.268 grupos químicos, que foram utilizados para busca farmacofórica. A busca farmacofórica foi realizada pelo Pharmit em 10 bancos de dados utilizando como filtros: a faixa de peso molecular entre 300 e 600, logP e número de ligações rotacionáveis entre 3 e 6, número de hidrogênios aceptores de 4 a 12 e doadores de 0 a 6. Essa triagem resultou em 174.359 moléculas que foram submetidas à minimização de energia e, posteriormente avaliação do perfil farmacocinético no ADMET-AI, observando que 67.912 moléculas destacaram-se com perfis ADMET favoráveis, apresentando melhor perfil farmacocinético quando comparado aos fármacos emergenciais. Destacaram-se, dentre as melhores moléculas, as 15 que reuniram os melhores parâmetros de afinidade, ADMET e segurança toxicológica, interagindo nos sítios de ligação 8SDG-*pocket* 66, 8FEZ-*pocket* 228, 8H3E-*pocket* 2, 8H3E-*pocket* 3 e 8DRU-*pocket* 1 com melhores ΔG (entre -11 e -14,1 kcal/mol). A análise de caracterização de interações demonstrou que as moléculas destacadas apresentam padrões de interação de resíduos de aminoácidos semelhantes aos descritos na literatura, sugerindo um possível efeito inibitório contra o SARS-CoV-2. Esses achados evidenciam a relevância desses compostos como potenciais candidatos terapêuticos, sendo sugeridas para futuras análises *in vivo* e *in vitro*. Ademais, os resultados corroboram o potencial da abordagem híbrida de triagem virtual na busca de candidatos promissores à terapia contra o SARS-CoV-2.

Palavras-chaves: ADMET; Covid-19; *Docking*; Prospecção de fármacos; Rutina; *Virtual screening.*

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic highlighted the need for new therapeutic strategies, especially in the face of the emergence of variants with greater transmissibility and immune escape. In this context, virtual screening emerges as a promising in silico strategy for computer-aided drug discovery. Among the promising natural products in the development of new drugs, rutin stands out, studied for its pharmacological properties and antiviral activity. In this context, the present work aimed to perform a pharmacophore search, using chemical groups generated with rutin analogs as a model, aiming to identify molecules capable of inhibiting SARS-CoV-2 proteins. Initially, 220 molecules with structural similarity to rutin were downloaded from the PubChem database. For target selection, 4,124 three-dimensional structures of SARS-CoV-2 proteins were selected from the Protein Data Bank (PDB) and filtered by structural similarity, retaining those with RMSD >0.5 angstroms, resulting in 1,569 3D structures. From these structures, 193,561 pockets were predicted, with 4,000 retained having a druggability score ≥ 0.5. The 4,000 pockets and 220 selected ligands were prepared and subjected to docking, totaling 346,952 complexes generated by QuickVina 2, accounting for more than 3 million interactions with PLIP, generating 1,268 chemical groups, which were used for pharmacophore search. The pharmacophore search was performed using Pharmit in 10 databases, using the following filters: molecular weight range between 300 and 600, logP and number of rotatable bonds between 3 and 6, number of acceptor hydrogens from 4 to 12 and donor hydrogens from 0 to 6. This screening resulted in 174,359 molecules that were subjected to energy minimization and subsequent pharmacokinetic profile evaluation using ADMET-AI, observing that 67,912 molecules stood out with favorable ADMET profiles, presenting a better pharmacokinetic profile when compared to emergency drugs. Among the best molecules, 15 stood out for their superior affinity, ADMET, and toxicological safety parameters, interacting at the 8SDG-pocket 66, 8FEZ-pocket 228, 8H3E-pocket 2, 8H3E-pocket 3, and 8DRU-pocket 1 binding sites with the best ΔG (between -11 and -14.1 kcal/mol). Interaction characterization analysis demonstrated that the highlighted molecules exhibit amino acid residue interaction patterns similar to those described in the literature, suggesting a possible inhibitory effect against SARS-CoV-2. These findings highlight the relevance of these compounds as potential therapeutic candidates and are suggested for future in vivo and in vitro analyses. Furthermore, the results corroborate the potential of the hybrid virtual screening approach in the search for promising candidates for therapy against SARS-CoV-2.

Keywords: ADMET; Covid-19; Docking; Drug Prospecting; Rutine; Virtual screening.

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Metodologia híbrida de LBVS e SBVS.....49
Fluxograma 2: Etapas da prospecção de moléculas baseadas em grupos químicos.....50
Fluxograma 3: Etapas da avaliação do perfil farmacocinético.....51
Fluxograma 4: Resultados quantitativos da metodologia híbrida LBVS e SBVS.....54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fármacos emergenciais investigados no reposicionamento para Covid-19.....34
Tabela 2: Resultados relacionados a avaliação dos 5 melhores sítios de ligação.....55
Tabela 3: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.....57
Tabela 4: Comparação e análise das interações do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.....62
Tabela 5: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228.....67
Tabela 6: Comparação e análise das interações do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228.....72
Tabela 7: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2.....76
Tabela 8: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2.....82
Tabela 9: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.....85
Tabela 10: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.....92
Tabela 11: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1.....96
Tabela 12: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1.....101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do SARS-CoV-2 e sua organização.....23
Figura 2: Representação estrutural da proteína *Spike* e ACE2.....25
Figura 3: Representação da estrutura química da Rutina.....36
Figura 4: Grupos químicos do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.....56
Figura 5: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.....56
Figura 6: Molécula PubChem-44547198.....58
Figura 7: Molécula PubChem-70314279.....58
Figura 8: Molécula PubChem-58529387.....59
Figura 9: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-44547198.....61
Figura 10: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-70314279.....61
Figura 11: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-58529387.....62
Figura 12: Grupos químicos do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228.....65
Figura 13: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228..66
Figura 14: Molécula CHEMBL-3684358.....67
Figura 15: Molécula PubChem-118272888.....68
Figura 16: Molécula PubChem-117674117.....69
Figura 17: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-3684358.....71
Figura 18: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-118272888.....71
Figura 19: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-117674117.....72
Figura 20: Grupos químicos do sítio de ligação 8H3E-*pocke*t 2.....75
Figura 21: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2.....76
Figura 22: Molécula CHEMBL-2347569.....77
Figura 23: Molécula CHEMBL-2348247.....78
Figura 24: Molécula PubChem-68303446.....79
Figura 25: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-2347569.....80
Figura 26: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-2348247.....81
Figura 27: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-68303446.....81
Figura 28: Grupos químicos do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.....84
Figura 29: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.....85
Figura 30: Molécula PubChem-156084696.....86
Figura 31: Molécula PubChem-122668673.....87
Figura 32: Molécula PubChem-155203322.....88
Figura 33: Molécula SPC-14.....89
Figura 34: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-156084696.....90
Figura 35: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-122668673.....91
Figura 36: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-155203322.....91
Figura 37: Grupos químicos do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1.....95
Figura 38: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1….95
Figura 39: Molécula PubChem-122512930.....97
Figura 40: Molécula PubChem-135137117.....98
Figura 41: Molécula PubChem-131964856.....98
Figura 42: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-122512930.....100
Figura 43: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-135137117.....100
Figura 44: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-131964856.....101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3CL-PRO	Protease 3-quimotripsina
α-CoV	*Alphacoronavirus*
β-CoV	*Betacoronavirus*
δ-CoV	*Deltacoronavirus*
γ-CoV	*Gammacoronavirus*
AA	Alopecia Areata
ACE2	*Angiotensin-converting enzyme 2*
ADE	Aprimoramento dependente de anticorpos
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.
AGL	Ácidos graxos livres
AKT	Quinase serina/treonina
ALK	Receptor quinase de linfoma anaplásico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatoide
ATP	Trifosfato de Adenosina
Axl	Receptor tirosina quinase Axl
BIOVIA	Discovery Studio Visualizer
bNAbs	*Broadly neutralizing antibodies*
CADD	*Computer-Aided Drug Design*
CC	Concentração citotóxica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
CoVs	Coronavírus
CT	Cauda Citoplasmática
DA	Dermatite Atópica
DILI	Lesão hepática induzida por medicamentos
ECMO	Oxigenação Extracorpórea
ERK2	*Extracellular Signal- Regulated Kinase 2*
FDA	*Food and Drug Administration*
FP	Peptídio de fusão
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GSH	Produção de Glutationa

HGF	Fator de Crescimento de Hepatócitos
HR	Região Heptapeptídica
HTVS	*High-Throughput Virtual Screening*
ICTV	*International Committee on Taxonomy of Viruses*
IFN	Interferon
IGF-1R	Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
IHR	*International Health Regulations*
IRSN	Inibidores de Recaptação de serotonina-norepinefrina
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
JAK	Janus Quinase
LBVS	*Ligand Based Virtual Screening*
MERS-CoV	Síndrome respiratória do Oriente Médio
MM-GBSA	*Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area*
MerTK	MER proto-oncogene, tyrosine kinase
mTOR	Mecanismo Alvo da Rapamicina
nAbs	*Neutralizing antibodies*
NK	*Natural Killer*
NSPs	*Non-structural proteins*
NTZ	Nitazoxanide
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	*Open Reading Frame*
PDB	Protein Data Bank
PHEIC	*Public Health Emergency of International Concern*
PI3K	*Phosphoinositide 3-Kinase*
PL-PRO	Protease semelhante à papaína
PLIP	Protein-Ligand Interaction Profiler.
QSAR	*Quantitative Structure-Activity Relationship*
RBD	*Receptor Binding Domain*
RdRp	RNA polimerase dependente de RNA
RMSD	*Root Mean Square Deviation*
S	*Spike*
S1	Subunidade 1
S2	Subunidade 2
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV	Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SAXS	*Small-Angle X-ray Scattering*
SBVS	*Structure Based Virtual Screening*
SMILES	*Simplified Molecular Input Line Entry System*
SOD	Superóxido dismutase
TDC	*Therapeutics Data Commos*
TM	Domínio Transmembrana
TMPRSS2	Protease Transmembrana 2 Associada à Serina
Tyro3	Proteína quinase tirosina 3
VAMS	*Volumetric Aligned Molecular Shapes*
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
VOCS	*Variants of concern*
VOI	*Variants of interest*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO....17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA....19
2.1 SARS-CoV-2....19
2.1.1 Epidemiologia e Breve Histórico....19
2.1.2 Filogenia e Taxonomia....21
2.1.3 Variabilidade Genética....21
2.1.4 Estrutura do Vírus....22
2.1.5 Proteínas Não Estruturais 7 e 8 (NSP)....23
2.1.6 Estrutura da Proteína *Spike* (S) e suas aplicações....24
2.2 Covid-19....28
2.2.1 Imunopatologia da Covid-19....28
2.2.2 Sintomatologia e Fisiopatologia....29
2.2.3 Imunopatogênese inflamatória....30
2.3 Abordagens Terapêuticas no Enfrentamento da Covid-19....31
2.3.1 Vacinas....31
2.3.2 Fármacos Emergenciais....33
2.4 Rutina....36
2.4.1 Ações Farmacológicas da Rutina....37
2.5 A Descoberta de Medicamentos Auxiliado pelo Computador....39
2.5.1 Triagem Virtual e Bioinformática....40
2.5.2 Ferramentas para prospecção e avaliação farmacocinética de moléculas....43
2.5.2.1 PHARMIT....43
2.5.2.2 ADMET-AI....44
2.5.2.3 Rankadmet....45
2.6 Problematização....46
3 OBJETIVOS....47
3.1 Objetivo Geral....47
3.2 Objetivos Específicos....47
4 METODOLOGIA....48
4.1 Geração de Grupos Químicos em Alvos Promissores....48
4.2 Prospecção de moléculas baseadas em grupos químicos....50
4.3 Avaliação do perfil farmacocinético *in silico*....51
4.4 Validação das interações dos melhores complexos....52
4.5 Apoio computacional à redação e revisão textual....52
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES....54
5.1 Sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66....55
5.1.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais....57
5.1.2 Validação das interações do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66....60
5.2 Sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228....65
5.2.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais....66
5.2.2 Validação das interações do sítio de ligação 8FEZ-*pocket 228*....70
5.3 Sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2....75
5.3.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais....76
5.3.2 Validação das interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2....80
5.4 Sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3....84
5.4.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais....85
5.4.2 Validação das interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3....90
5.5 Sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1....95

5.5.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com os fármacos emergenciais96
5.5.2 Validação das interações do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1.....99
6 CONCLUSÃO.....104
REFERÊNCIAS.....105
APÊNDICE I – CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DAS NSPs.....121
APÊNDICE II– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8SDG-*POCKET* 66.....124
APÊNDICE III– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8FEZ-*POCKET* 228.....125
APÊNDICE IV– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8H3E-*POCKET* 2.....126
APÊNDICE V– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8H3E-*POCKET* 3.....127
APÊNDICE VI– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8DRU-*POCKET* 1.....128

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido por ser transmitido de outros hospedeiros, como morcegos e roedores, para os seres humanos. Desde a sua descoberta em dezembro de 2019, causou mais de 7 milhões de mortes em todo o mundo, tornando-o um dos vírus mais mortais da história da humanidade (Li *et al.*, 2023).

A doença associada, a Covid-19 apresenta um espectro clínico altamente variável. De acordo com uma análise exploratória de 72.314 casos na China, em fevereiro de 2020, 81% dos indivíduos infectados desenvolvem a doença nas formas leve a moderada, 14% evoluem para doença respiratória grave, e 5% progridem para as formas críticas, incluindo insuficiência respiratória. A forma leve da doença pode envolver febre, sintomas respiratórios (tosse e dor de garganta), perda de paladar e/ou olfato, dor de cabeça, mialgias e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e/ou diarreia). Indivíduos com a doença em seu estado moderado podem apresentar sintomas no trato respiratório inferior, como dispneia aos esforços e sinais de pneumonia moderada, apresentando como exemplo, uma frequência respiratória de 20 a 29 respirações por minuto, mas capazes de manter 94% de saturação de oxigênio (Toussi *et al.*, 2023).

Nos casos graves, a Covid-19 pode causar dispneia em repouso e sinais de insuficiência respiratória, incluindo progressão para uma frequência respiratória ≥30 respirações por minuto, saturação de oxigênio ≤ 93% ou relação PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg. A doença crítica é definida pela evidência de insuficiência respiratória, choque ou falência de múltiplos órgãos. Os indivíduos com a forma grave e crítica da doença apresentam risco aumentado de morte ou de desenvolver complicações, incluindo arritmias, lesão renal aguda, eventos tromboembólicos e choque séptico (Toussi *et al.*, 2023).

O internamento dos pacientes positivos ao SARS-CoV-2, demonstrou à comunidade científica que pouco se sabia acerca desta doença, bem como a inexistência de protocolos terapêuticos específicos e eficazes. Antes da pandemia, o desenvolvimento de um medicamento demorava, aproximadamente, entre 10 a 15 anos. Deste modo, os médicos apenas possuíam a opção de utilizar os medicamentos já comercializados, ou seja, medicamentos documentados como seguros e eficazes para determinadas indicações farmacológicas (Domingues, 2023). Embora atualmente existam vacinas específicas e eficazes para a prevenção ou amenização dos sintomas de SARS-CoV-2, inclusive frente a variantes recentes, estratégias terapêuticas adicionais, como antivirais, anticorpos

monoclonais e novas abordagens farmacológicas, permanecem essenciais para conter a transmissão viral e reduzir a mortalidade.

Nesse contexto, intensificou-se a busca por alternativas terapêuticas eficazes, seguras e acessíveis, e, ao longo das pesquisas, os produtos naturais passaram a assumir posição de destaque na prospecção de novos fármacos contra diversas doenças, incluindo a Covid-19. Esses compostos têm sido amplamente investigados devido à sua diversidade estrutural, bioatividade e histórico de uso na terapêutica humana. Entre essas substâncias, destaca-se a rutina, um flavonoide com atividade antioxidante, que é encontrado em diversos vegetais, especialmente em frutas como caju, acerola, maracujá e maçã. O nome "rutina" deriva da planta *Ruta graveolens*, popularmente conhecida como arruda, ruta ou arruda de cheiro forte, que também contém esse composto em sua composição. Na literatura, esse metabólito é igualmente referido como rutosídeo, quercetina-3-rutinosídeo e soforina. Diversos estudos têm demonstrado que a rutina apresenta uma série de atividades farmacológicas, dentre elas se destacam propriedades antioxidantes, anticarcinogênica e antivirais (Freitas *et al.*, 2024). Entre esses compostos, os análogos da rutina vêm sendo selecionados para investigação devido às suas propriedades farmacológicas e seu possível potencial terapêutico contra o SARS-CoV-2. Sua capacidade de modular diferentes processos biológicos faz dela um candidato promissor para investigações sobre seu potencial papel no combate à infecção por SARS-CoV-2.

Portanto, visto que o Brasil apresenta uma das maiores taxas de mortalidade pela Covid-19 no mundo (Wang *et al.*, 2022), torna-se imperativa a busca por alternativas terapêuticas eficazes, acessíveis e de baixa toxicidade. Nesse cenário, a bioinformática emerge como uma estratégia econômica e ágil, capaz de acelerar o desenvolvimento de fármacos ao identificar moléculas promissoras em vastas bibliotecas de compostos. Diante desse contexto, o presente estudo dedica-se à busca farmacofórica de análogos da rutina capazes de mitigar os efeitos do SARS-CoV-2, contribuindo para o avanço científico ao detalhar interações físico-químicas entre proteína e ligante. Ademais, os sítios de ligação e as interações identificadas serão disponibilizadas à comunidade médico-científica, oferecendo subsídios e novos *insights* para a otimização de terapias essenciais à saúde pública.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Historicamente, as doenças infecciosas afligem a humanidade desde os primórdios da civilização. De acordo com Howley e Knipe (2023), os vírus e as patologias associadas desempenham um papel central na evolução da medicina, agricultura e ciência, representando tanto os maiores desafios globais quanto os mais significativos triunfos de conhecimento científico contemporâneo. À luz dessa relevância histórica, em 2020, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2, provocou uma mudança drástica no mundo. Atualmente, mais de 774 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus e mais de 7 milhões de mortes foram confirmadas devido a Covid-19 (OMS, 2024).

2.1 SARS-CoV-2

2.1.1 Epidemiologia e Breve Histórico

A Covid-19 é causada pelo vírus zoonótico SARS-CoV-2. As zoonoses são infecções naturalmente transmitidas entre animais vertebrados e o homem, causadas pela exposição entre ambos e limitadas a agentes que podem se replicar no hospedeiro animal (Khalil, 2020). Um grande número de doenças que atualmente afetam os seres humanos teve origem em ciclos silváticos, tendo se propagado além desse ponto devido à capacidade dos vírus de sofrerem mutações rápidas e se adaptarem a novas espécies, especialmente no caso dos vírus de RNA.

No decorrer das duas últimas décadas três CoVs (SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV) se destacaram por causarem infecções respiratórias em humanos, chamando a atenção da saúde pública, da comunidade científica/médica e da mídia. A China, com sua vasta biodiversidade e práticas de consumo de animais silvestres, tornou-se o epicentro de dois dos maiores surtos: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e a Covid-19 em 2019 (Anjos, 2022).

Em um breve retrospecto histórico, a identificação do primeiro caso de SARS-CoV ocorreu em novembro de 2002, na província de Guangdong, na China. Apenas em 15 de março de 2003, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a SARS-CoV como “síndrome respiratória aguda grave”. A epidemia se espalhou por 29 países, evidenciando o despreparo das ações de saúde pública, médica e científica para lidar com esse grave problema. Apesar de curta, a epidemia de SARS-CoV resultou em 8.096 casos e 774 mortes,

sendo declarada encerrada pela OMS em julho de 2003 (WHO, 2003).

Em junho de 2012, foi confirmado o primeiro caso de pneumonia grave adquirida na comunidade causada por um novo β-coronavírus humano, que resultou no óbito do paciente em um hospital na cidade de Jeddah, na Arábia Saudita. Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou esse vírus como MERS-CoV, após a descrição de dois novos casos em setembro do mesmo ano (Who, 2013, p. 3, *apud* Anjos, 2022, p.3). Desde então, o MERS-CoV foi identificado como agente causador de pneumonia em pacientes de diversos países, incluindo Arábia Saudita, Qatar, Jordânia, Reino Unido, Alemanha, França, Tunísia e Itália. Durante esse período, foram registrados 2.494 casos confirmados em laboratório, dos quais 858 resultaram em óbito. Aproximadamente 35% dos pacientes com MERS-CoV evoluíram a óbito, embora essa taxa possa estar subestimada, já que casos leves podem não ter sido detectados pelos sistemas de vigilância em saúde, que computam as taxas de letalidade apenas entre os casos confirmados laboratorialmente (Who, 2013, p. 3, *apud* Anjos, 2022, p.3).

No final de dezembro de 2019, novos casos de pneumonia foram relatados na província de Hubei (China), os quais foram relacionados ao SARS-CoV-2. O vírus teria como ponto de disseminação um mercado atacadista de frutos do mar que também comercializa animais exóticos (*Huanan South China Seafood Market*) (Gralinski & Menacrery, 2020). Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS anunciou oficialmente a atual doença associada ao SARS-CoV-2 como Covid-19 (Huang *et al.,* 2020; Zhou *et al.,* 2020). O vírus se espalhou rapidamente causando inúmeros casos confirmados da doença, incluindo mais de 7 milhões de mortes no mundo. Segundo o painel Coronavírus Brasil, houve 39.318.227 casos confirmados de Covid-19 com 716.626 óbitos no Brasil (Saúde, 2025). Postula-se que este novo vírus passou a infectar humanos a partir de reservatórios animais, tendo como prováveis transmissores morcegos ou pangolins.

Com surgimento desse vírus e a sua rápida disseminação, a falta de estratégias terapêuticas e preventivas, levaram o comitê de Regulamento Sanitário Internacional (*International Health Regulations* – IHR) da OMS a declarar a doença como Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (*Public Health Emergency of International Concern* – PHEIC) em 30 de janeiro de 2020 e caracterizada como uma pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2020; Cascella *et al.,* 2021).

2.1.2 Filogenia e Taxonomia

Estudos filogenéticos das sequências genômicas do SARS-CoV-2 demonstram semelhanças com as sequências de SARS-CoV de morcegos, o que os agrupa na mesma linhagem (B) dos Betacoronavírus. Filogeneticamente, é um vírus do reino Riboviria, ordem Nidovirales, subordem Cornidovirineae, família Coronaviridae. A subfamília Orthocoronavirinae inclui quatro gêneros: *Alphacoronavirus* (α-CoV), *Betacoronavirus* (β-CoV), *Deltacoronavirus* (δ-CoV) e *Gammacoronavirus* (γ-CoV), de acordo com Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV). O SARS-CoV-2 pertence à linhagem B do β-CoV (Lai *et al.,* 2020).

2.1.3 Variabilidade Genética

A pandemia da Covid-19 foi caracterizada pelo surgimento contínuo de variantes fenotipicamente distintas do SARS-CoV-2, definidas em grande parte por mutações na proteína *Spike* (Furnon *et al.*, 2025). Essa proteína também constitui o principal alvo das respostas imunes induzidas tanto pela infecção natural quanto pela vacinação (Steiner *et al.,* 2024). Diante disso, para compreender e monitorar o avanço a dinâmica da pandemia, torna-se necessário estabelecer uma correlação entre as variações nos picos de incidência da doença e as características fenotípicas das diferentes variantes virais.

Duas linhagens de SARS-CoV-2 (A e B) emergiram a partir do surto inicial de Covid-19 no final de 2019 na China, sendo a linhagem B responsável pela maior parte da disseminação global subsequente (Pekar *et al.,* 2022). O início da pandemia foi caracterizado pelo surgimento de variantes virais contendo relativamente poucas mutações pontuais na proteína *Spike* (Rausch *et al.,* 2020). Entre essas alterações iniciais, destacou-se a mutação D614G, que estabiliza o trímero S1/S2 associado ao vírion e confere maior transmissibilidade do vírus (Gellenoncourt *et al.,* 2022). Essa variante definiu essencialmente a linhagem B.1 que permaneceu dominante até o outono de 2020. Entre 2020 e 2021, surgiram várias variantes com maior número de mutações e maior transmissibilidade denominadas “Pré-Ômicron”, dentre as quais Alfa, Beta e Gama foram classificadas como *Variants of Concern* (VOCs). Outras variantes, como Epsilon, Eta, Iota, Lambda, Kappa, B.1.1.318 e A.30, foram designadas *Variants of Interest* (VOI). Posteriormente, a variante Mu emergiu na Colômbia,

enquanto a Delta (e seu derivado Delta AY.1) se espalhou globalmente, concomitantemente, a linhagem B.1.640.1 foi identificada na África (Konings *et al.,* 2021).

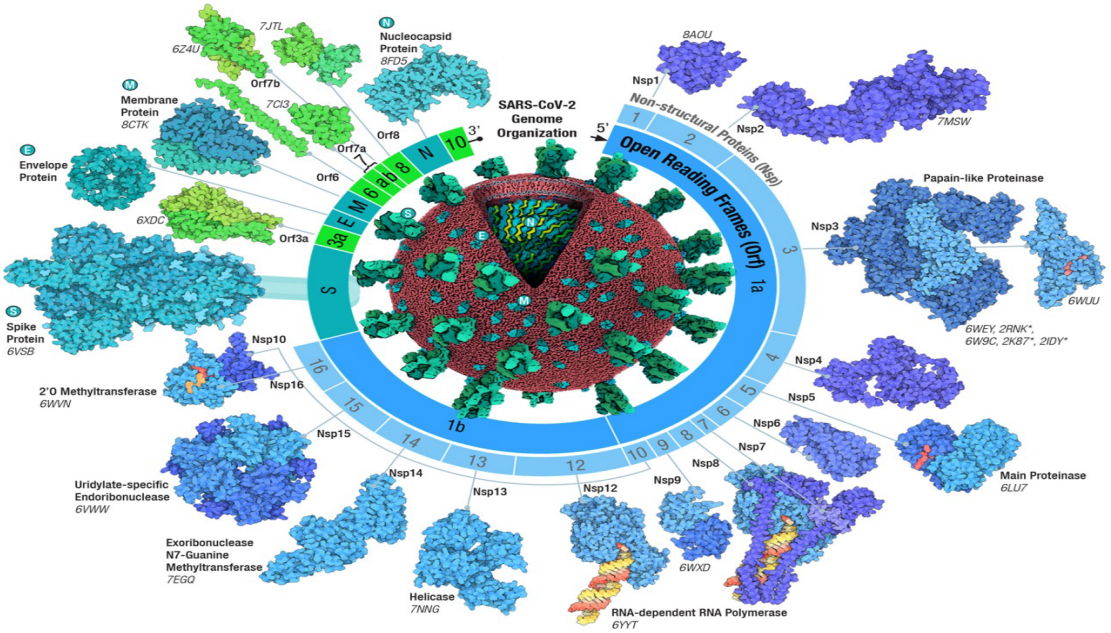
Uma grande mudança epidemiológica ocorreu no final de 2021 com o surgimento da Ômicron BA.1 e depois da BA.2 na África Austral (Viana *et al.*, 2022). A variante Ômicron apresenta mais de 30 substituições de aminoácidos na proteína S*pike.* Ao longo de 2022, novas sublinhagens da Ômicron, incluindo BA.4, BA.5 e BA.2.75, foram identificadas no sul da África (Tegally *et al.,* 2022) e na Índia (Saito *et al.,* 2022). Outras variantes notáveis incluíram BQ.1.1, CK.2.1 e CH.1.1 sublinhagens de BA.5 e BA.2.75, respectivamente. Variantes recombinantes do grupo XBB (XBB19,20,21) e seus derivados, como XBB.1, XBB.1.5, XBB.1.16.1 e EG.5.1, predominaram ao longo de grande parte de 2023. Nesse mesmo período, a sublinhagem BA.2.86, foi designada como variante de interesse (VOI) em novembro de 2023 após um aumento em sua prevalência global (Wang *et al*., 2023).

À medida que a cobertura vacinal e a imunidade populacional aumentaram, o escape imunológico associado a mutações na *Spike* tornou-se uma característica marcante das variantes que se disseminaram pelo mundo (Carabelli *et al.*, 2023). No entanto, outras alterações fenotípicas também foram observadas em algumas variantes, por exemplo, a Delta exibiu uma virulência aumentada, enquanto a Ômicron preferiu uma nova via de entrada celular e infectou predominantemente o trato respiratório superior estando associada, em geral, a quadros clínicos relativamente mais leves Hyams *et al.,* 2023). Nesse contexto, compreender a estrutura do SARS-CoV-2 é fundamental para entender a evolução das variantes.

2.1.4 Estrutura do Vírus

Os coronavírus são vírus envelopados, aproximadamente esféricos e moderadamente pleomórficos. O termo “corona” deriva da organização estrutural de glicoproteínas ao redor do vírus, a qual lembra uma coroa (Kasmi *et al.,* 2020) . Estes vírus têm como característica a capacidade de transcrever RNAs mensageiros para cada proteína, o que permite o controle da taxa de síntese de acordo com os requisitos do vírus e da célula hospedeira (Kasmi *et al.,* 2020). O ciclo de replicação do SARS-CoV-2 apresenta as etapas de adesão, entrada, tradução da replicase viral, transcrição e replicação do genoma, tradução de proteínas estruturais, montagem e liberação do vírion (Fung; Liu, 2019).

Figura 1: Estrutura do SARS-CoV-2 e sua organização.



Representação esquemática da organização do genoma do SARS-CoV-2 e das proteínas codificadas, incluindo proteínas estruturais (*Spike,* Envelope, Membrana e Nucleocapsídeo), proteínas acessórias e proteínas não estruturais (1-16), com estruturas tridimensionais obtidas do PDB.
Fonte: PDB101.rcsb.org

Seu genoma (Figura 1) contém 29,9 Kilobase e codifica 29 proteínas: 4 proteínas estruturais, 16 proteínas não estruturais (do inglês *non-structural proteins*-NSPs) (APÊNDICE I – CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DAS NSPs) e 9 proteínas acessórias. Os CoVs destacam-se por codificar quatro proteínas estruturais: a glicoproteína espicular (S) que permite o reconhecimento do receptor celular e a fusão entre as membranas viral e da célula hospedeira; A Proteína do Envelope (E) auxilia na montagem e liberação do vírus; Glicoproteína da Membrana (M) é crucial para a morfologia do vírion e a interação com outras proteínas estruturais; A Proteína do Nucleocapsídeo (N) protege o RNA viral e regula sua replicação e transcrição, além de estar envolvida na montagem de novas partículas virais (Wang *et al*., 2020; Yan *et al*., 2022).

2.1.5 Proteínas Não Estruturais 7 e 8 (NSP)

As proteínas não estruturais (NSPs), expressas a partir das regiões ORF1a e ORF1ab (*Open Reading Frame*) do genoma viral, desempenham papéis essenciais no ciclo replicativo do SARS-CoV-2. Entre elas, destacam-se enzimas fundamentais para os processos de replicação e transcrição do RNA viral, como a protease 3-quimotripsina (3CLpro), a protease semelhante à papaína (PLpro) e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Essas

proteínas exercem funções específicas para a manutenção do ciclo viral, atuando na replicação, a transcrição e evasão do sistema imune. A síntese de RNA viral é coordenada por um complexo formado por diversas interações proteína-proteína. Dentre as 16 NSPs, a NSP7 e a NSP8 desempenham papéis essenciais na formação e atividade da maquinaria de síntese de RNA (Huang *et al*., 2020).

As NSP7 e NSP8 são identificadas como cofatores da NSP12 no SARS-CoV-2, formando um complexo essencial para a replicação e estimulando a atividade polimerase da RdRp (Aleebrahim-Dehkordi *et al.*, 2023). O complexo de replicação do SARS-CoV-2 forma uma superfície de ligação ao RNA capaz de acomodar duas voltas do duplex molde-produto. As regiões N-terminais helicoidais da NSP8 atuam como estruturas deslizantes que estabilizam o duplex a jusante, favorecendo a alta processividade da RNA polimerase (Biswal *et al.,* 2021).

A NSP12 sozinha apresenta a menor taxa de atividade, enquanto a taxa máxima de atividade é determinada pelos elementos comuns NSP7-8. Essas proteínas não são suficientes para o funcionamento adequado da NSP12. No entanto, a combinação das duas aumenta a síntese de RNA do SARS-CoV-2 pela NSP12 (Kakavandi *et al.,* 2023).

2.1.6 Estrutura da Proteína *Spike* (S) e suas aplicações

A proteína espicular (S) do SARS-CoV-2, com massa entre 180–200 kDa, é fundamental para infecção viral. Composta por um segmento extracelular N-terminal, uma região transmembrana ancorada ao envelope viral e uma cauda citoplasmática C-terminal curta, em sua forma funcional, adota uma conformação de pré-fusão metaestável que sofre importantes rearranjos estruturais ao interagir com a célula hospedeira, permitindo a fusão entre as membranas viral e celular. As espículas são recobertas por polissacarídeos, o que contribui para a evasão da resposta imune durante a entrada viral (Zhang *et al.*, 2021).

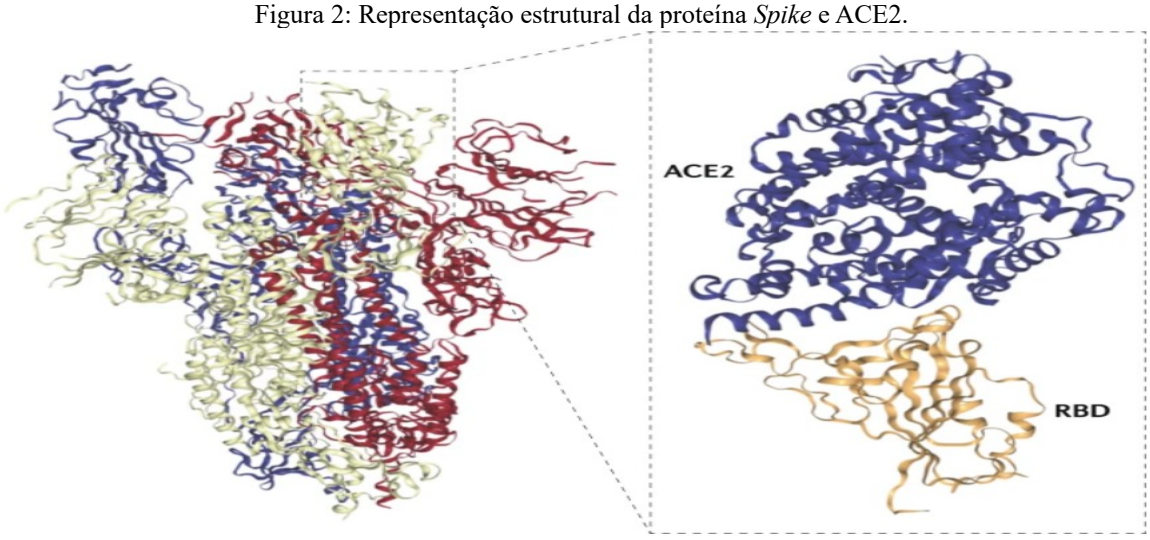
Estruturalmente, essa glicoproteína possui 1273 aminoácidos, sendo dividida em duas subunidades funcionais: S1 (aa 14–685), responsável pela ligação ao receptor celular, e S2 (aa 686–1273), que participa da fusão de membranas. A S1 inclui um domínio N-terminal (aa 14–305) e o domínio de ligação ao receptor (RBD, aa 319–541). Já a S2 contém o peptídeo de fusão (aa 788–806), regiões de heptarrepetição (HR1: aa 912–984; HR2: aa 1163–1213), domínio transmembrana (aa 1213–1237) e domínio citoplasmático (aa 1237–1273). Estudos de microscopia crioeletrônica em alta resolução revelaram que o domínio RBD pode alternar

entre conformações abertas e fechadas, regulando sua interação com o receptor da célula hospedeira (Huang *et al*., 2020).

O coronavírus usa proteínas de fusão de classe I para induzir a fusão de membranas virais e celulares e infectar a célula hospedeira. Para isso, a proteína *Spike* de pré-fusão atua como um intermediário metaestável, que deve sofrer um redobramento estrutural (*refolding*) para a conformação de pós-fusão, altamente estável. Essa transição fornece a energia necessária para mediar a fusão da membrana (Gonzalez *et al.*, 2024).

A conformação de pré-fusão possui dois estados conformacionais: o estado fechado que se apresenta com todos os 3 domínios de ligação ao receptor (RBD) orientados para baixo na subunidade S1 e o estado aberto com 1 ou mais RBDs orientados para cima. Do ponto de vista imunológico e estrutural, estudos sugerem que a conformação de pré-fusão fechada (RBD-*Down*) é considerada a mais adequada para o desenho racional de imunógenos, pois mantém os epítopos relevantes preservados e oferece maior estabilidade estrutural aos modelos vacinais. Estratégias de estabilização, como o uso de mutações 2P ou HexaPro, são empregadas para manter a *Spike* na forma fechada e impedir a transição para a forma pós-fusão (Narkhede; Gonzalez; Strauch, 2021).

Figura 2: Representação estrutural da proteína *Spike* e ACE2.



Estrutura da proteína *Spike* (S) do SARS-CoV-2 em sua forma trimérica (esquerda) e o receptor ACE2 da célula hospedeira (direita).
Fonte: (Tay *et al*., 2020)

A subunidade S1, que contém o domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2 (RBD-*Receptor Binding Domain*), desempenha um papel fundamental no reconhecimento do receptor humano ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*), nas células hospedeiras, atuando como receptor de entrada e iniciando a infecção viral (Figura 2). O RBD do SARS-CoV-2

apresenta diferenças estruturais significativas em comparação ao SARS-CoV, incluindo substituições de resíduos-chave que aumentam a afinidade de ligação ao ACE2. Essas modificações estruturais resultam em uma interação mais eficiente entre o RBD do SARS-CoV-2 e o receptor ACE2, tornando o SARS-CoV-2 mais eficiente em sua capacidade de infecção. A interação entre o RBD e o ACE2 (Figura 2) constitui um alvo promissor para o desenvolvimento de terapias antivirais direcionadas (Anderson *et al.*, 2025).

Por sua vez, a subunidade S2, composta pelos domínios FP (peptídeo de fusão), HR1 (região heptapeptídica 1), HR2 (região heptapeptídica 2), TM (domínio transmembrana) e CT (cauda citoplasmática), é responsável pela fusão viral. O FP, uma sequência curta e altamente conservada composta principalmente por resíduos hidrofóbicos, desempenha um papel essencial na ancoragem da proteína S à membrana da célula hospedeira. Posteriormente, os domínios HR1 e HR2 formam o complexo helicoidal denominado feixe de seis hélices (6-HB), promovendo o processo de fusão viral, e consequentemente a fusão entre o envelope viral e a membrana celular e a subsequente liberação do genoma viral na célula hospedeira (Huang *et al*., 2020).

Para que o processo de fusão entre o vírus e a célula seja efetivado, a proteína S deve ser processada, uma vez que, em seu estado nativo, existe como um precursor inativo. Durante a infecção viral, proteases celulares ativam a proteína S por meio da clivagem das suas subunidades S1 e S2. Esse processo é decisivo para a ativação do domínio de fusão da membrana, que facilita a entrada do vírus nas células hospedeiras. A divisão da proteína S é mediada por proteases como a serina protease TMPRSS2 (Protease Transmembrana 2 Associada à Serina), e, embora o local de clivagem do SARS-CoV seja bem estabelecido, o local exato da divisão ainda não foi completamente identificado para o SARS-CoV-2 (Jackson *et al*., 2021).

Após a clivagem da proteína S, o FP exposto da subunidade S2 interage com a membrana celular do hospedeiro, iniciando a fusão viral. Sob determinadas condições, a proteína S sofre uma mudança conformacional permitindo sua inserção e resultando na fusão das membranas (vírus-hospedeiro) e na subsequente liberação do genoma viral (Wang *et al*., 2020).

Ademais, a mutação do local de clivagem da proteína S no SARS-CoV-2, especialmente a presença de múltiplos locais de clivagem da furina, pode contribuir para sua maior infectividade, comparado a outros coronavírus. Além disso, a mutabilidade da proteína

S e as características antigênicas da subunidade RBD tornam o SARS-CoV-2 um vírus de particular interesse no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes contra infecções virais (Jackson *et al.,* 2021).

Devido a alta taxa de mutação e da variabilidade antigênica, que podem comprometer a eficácia de terapias, a proteína S também é um alvo para anticorpos amplamente neutralizantes do inglês (*broadly neutralizing antibodies*-bNAbs), sendo largamente utilizados como estratégias para o desenvolvimento de vacinas e intervenções eficazes. Entre os anticorpos neutralizantes (*neutralizing antibodies*-nAbs) mais potentes e dominantes produzidos na infecção humana ou vacinação contra SARS-CoV-2, estão aqueles que têm como alvo o domínio de ligação ao receptor de pico (RBD da *Spike*). Contudo, o surgimento recorrente de variantes com múltiplas mutações no RBD, especialmente as pertencentes à linhagem Ômicron, impõe um desafio à eficácia de nAbs que reconhecem epítopos variáveis. Nesse contexto, ganha relevância a identificação de bNAbs capazes de se ligar a regiões conservadas do RBD, tolerando o escape antigênico e mantendo atividade neutralizante contra variantes altamente divergentes (Song *et al.*, 2025).

Esses bNAbs podem ser classificados em dois grupos principais com base na sua especificidade de ligação. O grupo 1 reconhece epítopos relativamente conservados próximos ao sítio de ligação da classe 4 e ao epítopo críptico CR3022. Já os bNAbs do grupo 2 reconhecem uma região altamente conservada e de difícil acesso do RBD, conhecida como "face silenciosa" ou sítio V. Essa região permanece oculta na conformação RBD-*down* (estado fechado) da *Spike* e provavelmente é exposta apenas na transição para o estado RBD-*up* (estado aberto), o que sugere um mecanismo de neutralização associado à interferência conformacional da espícula viral (Liu; Wilson, 2022).

Em reforço a essa estratégia, estudos estruturais e funcionais demonstram que bNAbs do grupo 2, como o anticorpo CC25.43, apresentam resistência ao escape viral e mantêm eficácia contra variantes como BA.2.86 e JN.1. Além disso, observou-se que diferente da maioria dos anticorpos, CC25.43 não bloqueia diretamente o receptor ACE2, mas atua neutralizando o vírus por se ligar a essa região estável do RBD (face silenciosa), resistente a mutações, mesmo em variantes altamente divergentes como a Ômicron. Além disso, há evidências de que essas respostas podem ser potencializadas por vacinas bivalentes ou heterólogas, promovendo uma resposta de memória de células B com maior amplitude de neutralização (Song *et al*., 2025).

Em complemento às terapias em anticorpos e vacinas, segundo (Wang *et al.,* 2023) por meio de triagem virtual, o modulador molecular SPC-14 foi identificado como um ligante capaz de estabilizar a conformação fechada da *Spike*, que é inacessível ao receptor ACE2. Esse pequeno modulador visa a bolsa de ácidos graxo livres (*FFA-binding pocket*) considerada o "Calcanhar de aquiles" na proteína *Spike*. Essa abordagem representa uma estratégia de tratamento de amplo espectro, uma vez que o mecanismo de ação do SPC-14, cuja estrutura química é (*7-(6-nitro-2,3-dihydroindol-1-yl)-7-oxidanylidene-heptanoic acid)* visa impedir a transição conformacional necessária para a entrada viral, conferindo potencial para reduzir a infectividade e transmissão viral (Toelzer *et al.,* 2022; Wang *et al.,* 2023).

Diante disso, a caracterização de epítopos conservados no RBD, junto a identificação de alvos alostéricos como o bolso FFA, fornece subsídios importantes para o desenho racional de imunógenos de amplo espectro e para o desenvolvimento de pequenas moléculas antivirais, com potencial para aumentar a eficácia de terapias frente as variantes em circulação e às que ainda podem emergir.

2.2 Covid-19

2.2.1 Imunopatologia da Covid-19

A resposta imunológica do hospedeiro ao SARS-CoV-2 desempenha um papel fundamental na patogênese da Covid-19 e nas suas manifestações clínicas. O SARS-CoV-2 não apenas ativa respostas imunes antivirais, mas também pode causar respostas inflamatórias descontroladas caracterizadas pela liberação acentuada de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com Covid-19 grave, levando à linfopenia, disfunção de linfócitos e anormalidades de granulócitos e monócitos. Essas anormalidades imunes induzidas pelo SARS-CoV-2 podem levar a infecções por microrganismos, choque séptico e disfunção grave de múltiplos órgãos. Portanto, os mecanismos subjacentes às anormalidades imunes em pacientes com Covid-19 devem ser elucidados para orientar o manejo clínico da doença. Além disso, o manejo racional das respostas imunes ao SARS-CoV-2, que inclui o aumento da imunidade antiviral enquanto inibe a inflamação sistêmica, pode ser a chave para o sucesso do tratamento (Yang *et al.*, 2020).

2.2.2 Sintomatologia e Fisiopatologia

Sua fisiopatologia de infecção se assemelha muito à da infecção por SARS-CoV, com respostas inflamatórias agressivas fortemente implicadas no dano resultante às vias aéreas. Portanto, a gravidade da doença nos pacientes se deve não apenas à infecção viral, mas também à resposta do hospedeiro. O padrão de gravidade crescente com a idade também é amplamente consistente com a epidemiologia do SARS-CoV e do MERS-CoV (Chen *et al*., 2020).

A manifestação clínica da doença varia conforme a reação provocada no organismo e o grau de comprometimento, podendo ser classificada em diferentes categorias: assintomática, leve, moderada, grave e crítica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, cansaço e perda de paladar ou olfato. Embora os sintomas sejam a principal ferramenta para a detecção da doença, muitas pessoas infectadas permanecem assintomáticas, o que facilita a disseminação eficiente do vírus de pessoa para pessoa. Em casos graves, a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) pode evoluir para insuficiência respiratória, que é responsável por aproximadamente 70% dos óbitos relacionados à Covid-19 (Zhang *et al*., 2020).

Estudos com pacientes diagnosticados com a Covid-19 indicam que essa doença apresenta um perfil hematológico com contagem diminuída de plaquetas, demonstrando que a trombocitopenia encontrada nos pacientes esteve associada a casos mais severos e pior prognóstico, bem como o aumento da probabilidade do desenvolvimento da forma grave da doença e maior letalidade (Batschauer; Jovita, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 envolve uma série de respostas que causam danos a múltiplos órgãos, uma vez que a enzima conversora de angiotensina 2 é amplamente expressa em diversos endotélios, como os dos pulmões, abrangendo as vias respiratórias superiores e inferiores, dos rins e de outros órgãos. Esta enzima desempenha um papel crucial na manutenção da pressão arterial através do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. A ECA2 converte a angiotensina II para angiotensina (1 a 7), que antagoniza o efeito da angiotensina II (South; Diz; Chappell, 2020). Além disso, a intensa liberação de citocinas pelo sistema imunológico em resposta à infecção viral primária e/ou infecções secundárias pode desencadear uma tempestade de citocinas, frequentemente associada a quadros de sepse. Este fenômeno é responsável por aproximadamente 28% dos óbitos decorrentes de casos fatais de Covid-19 (Tay *et al.*, 2020).

Dentre os aspectos mais relevantes da interação entre o SARS-CoV-2 e o sistema imunológico, destaca-se o impacto direto do vírus nas células hospedeiras e os processos inflamatórios subsequentes. Esse ciclo, é iniciado quando o SARS-CoV-2 infecta células que expressam os receptores de superfície enzima conversora de angiotensina 2 e TMPRSS2, a replicação ativa e a liberação do vírus fazem com que a célula hospedeira sofra piroptose e libere padrões moleculares associados a danos, incluindo ATP, ácidos nucleicos e oligômeros ASC. Estes são reconhecidos por células epiteliais vizinhas, células endoteliais e macrófagos alveolares, desencadeando a geração de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (incluindo IL-6, IP-10, proteína inflamatória de macrófagos 1α (MIP1α), MIP1β e MCP1). Essas proteínas atraem monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, promovendo mais inflamação (com a adição de IFNγ produzido pelas células T) e estabelecendo um ciclo de *feedback* pró-inflamatório. Em uma resposta imune defeituosa, isso pode levar a um maior acúmulo de células imunes nos pulmões, causando superprodução de citocinas pró-inflamatórias, que eventualmente danificam a infraestrutura pulmonar (Tay *et al.*, 2020).

A tempestade de citocinas resultante circula para outros órgãos, levando a danos em vários órgãos. Além disso, os anticorpos não neutralizantes produzidos pelas células B podem aumentar a infecção por SARS-CoV-2 por meio do aprimoramento dependente de anticorpos (ADE), exacerbando ainda mais os danos aos órgãos. Alternativamente, em uma resposta imune saudável, a inflamação inicial atrai células T específicas do vírus para o local da infecção, onde podem eliminar as células infectadas antes que o vírus se espalhe. Os anticorpos neutralizantes nesses indivíduos podem bloquear a infecção viral, e os macrófagos alveolares reconhecem vírus neutralizados e células apoptóticas e os eliminam por fagocitose. Juntos, esses processos levam à eliminação do vírus e danos pulmonares mínimos, resultando na plena recuperação (TAY *et al.*, 2020).

2.2.3 Imunopatogênese inflamatória

A infecção por SARS-CoV-2 e a destruição das células pulmonares desencadeiam uma resposta imune local, recrutando macrófagos e monócitos que respondem à infecção, liberam citocinas e primam as respostas imunes adaptativas das células T e B. Na maioria dos casos, esse processo é capaz de resolver a infecção. No entanto, em alguns casos, ocorre uma resposta imune disfuncional, que pode causar patologia pulmonar grave e até sistêmica (Tay *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2, assim como outros vírus citopáticos, induz morte celular inflamatória (piroptose) em células infectadas, desencadeando uma resposta imunológica caracterizada por liberação de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-1β, e TNF) e quimiocinas (Huang *et al.,* 2020). Essa resposta atrai células imunológicas ao pulmão, podendo eliminar o vírus na maioria dos casos. No entanto, em alguns pacientes, uma resposta disfuncional resulta em tempestade de citocinas, danos pulmonares difusos e inflamação sistêmica, levando a complicações graves, como falência de múltiplos órgãos.

A persistência do vírus e o antagonismo das respostas do interferon podem contribuir para a disfunção imunológica, aumentando a inflamação e a vulnerabilidade a infecções secundárias. A linfopenia e o recrutamento excessivo de macrófagos inflamatórios são fatores-chave associados à gravidade da Covid-19 (Yang *et al.*, 2020). Diversas pesquisas apontam potenciais terapias imunomoduladoras para limitar esses danos, incluindo corticosteroides, antagonistas da IL-6 (como o tocilizumabe), e inibidores de TNF, além de abordagens inovadoras, como a adsorção de citocinas via colunas de hemoperfusão (como o CytoSorb). Embora inicialmente investigadas em caráter experimental (Zhang *et al.,* 2020), a eficácia e segurança dessas intervenções foram avaliadas em ensaios clínicos, sugerindo sua aplicação no manejo da resposta inflamatória exacerbada.

2.3 Abordagens Terapêuticas no Enfrentamento da Covid-19

2.3.1 Vacinas

A prevenção de doenças infecciosas mediante o processo de vacinação (imunização) é uma das medidas mais seguras e custo-efetivas para os sistemas de saúde. Ao longo da história, a partir da imunização, foi possível salvar milhões de vidas, evitando milhares de óbitos e incapacidades. A pandemia de Covid-19, embora tenha representado uma crise sanitária de proporções globais, atuou como um catalisador para a inovação tecnológica e impôs a necessidade de adaptação regulatória em tempo recorde. As respostas rápidas exigidas pela emergência sanitária pressionaram toda uma comunidade científica a acelerar os processos de desenvolvimento de novas terapias atendendo assim às demandas urgentes. (ANVISA, 2024).

Nesse contexto, a resposta regulatória brasileira à pandemia, liderada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), exigiu uma aceleração do processo de avaliação

de imunizantes e a modernização do arcabouço normativo. A vacinação contra a Covid-19 foi iniciada na segunda quinzena de janeiro de 2021, com as vacinas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz. Em maio houve a inclusão da vacina Pfizer/Wyeth e em junho foi introduzida a vacina da Janssen (ANVISA, 2022).

A pandemia marcou a ascensão das vacinas de mRNA (RNA Mensageiro), como a Comirnaty da Pfizer e a Spikevax da Moderna, que surgiram como uma inovação transformadora no campo da imunização. O mecanismo da vacina de mRNA sintético funciona com uma fita de mRNA envolta em uma nanopartícula lipídica. Uma vez no citoplasma da célula, o mRNA instrui os ribossomos a produzirem as proteínas antigênicas, mais especificamente a proteína *Spike*, que são expostas na superfície celular, desencadeando a resposta imune e possibilitando a produção de anticorpos (Albuquerque *et al.,* 2021).

Outras vacinas também foram empregadas como as de Vetor Viral Não Replicante, como a Ad26.COV2.S (Janssen) e a Oxford/AstraZenexa/Fiocruz, que utilizam um vírus inofensivo (adenovírus) modificado para transportar o material genético que codifica o antígeno do SARS-CoV-2. Essa abordagem induz uma forte resposta de células T (Mariuzzo *et al.,* 2024). Já as vacinas de Vírus Inativado, como a CoronaVac (Sinovac/Butantan), utilizam o vírus completo que foi quimicamente inativado, tornando-o incapaz de causar a doença, mas ainda capaz de gerar resposta imune.

Atualmente, no Brasil, tem-se cinco vacinas aprovadas pela ANVISA: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 (Pfizer), Vacina Covid-19 (recombinante) Fiocruz, Spikevax (Ávita Care), Vacina Covid-19 (recombinante) (Zalika) (ANVISA, 2025).

A Cominaty (Pfizer/Wyeth) é uma vacina de mRNA sintético, está atualizada para cepa ômicron LP8.1, com faixa etária autorizada a partir de 6 meses de idade. O esquema de doses varia, sendo dose única para indivíduos a partir de 5 anos, três doses para crianças entre 6 meses e 4 anos não vacinados e dose única para crianças entre 6 meses e 4 anos já vacinados com outras vacinas. Em novembro de 2022, a ANVISA também autorizou o uso das bivalentes, como a Cominaty Bivalente BA.4 e BA.5 Pfizer, como dose de reforço, que protege contra a cepa original e também contra a variante BA.4/BA.5 (Gomes, 2024). Já a Spikevax (Moderna), importada pela Ávita Care, também de mRNA sintético, já é atualizada para a cepa ômicron JN.1 e indicada a partir de 6 meses de idade, contendo uma mistura da cepa original (Wuhan) e Ômicron, com modificações para estabilizar a proteína *Spike*. E a Covid-19 (recombinante) Fiocruz, é uma vacina monovalente, composta por um vetor

adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Por fim, a Vacina Covid-19 (recombinante) da empresa Zalika que está atualizada para a cepa XBB.1.5, sendo indicada para indivíduos acima de 12 anos, com um esquema de 2 doses (ANVISA, 2022).

Em termos de política pública, o calendário nacional de imunização, atualizado em abril de 2025, estabeleceu a integração dos novos imunizantes de Covid-19 como esquema de rotina para crianças entre 6 meses e 4 anos 11 meses e 29 dias de idade, gestantes e pessoas a partir de 60 anos de idade, demonstrando assim a capacidade da ciência moderna de fornecer a ferramentas eficientes contra o vírus (Brasil, 2025). Contudo, em virtude da necessidade das ações de prevenção primária da vacinação durante a pandemia terem sido complementadas por estratégias terapêuticas para o manejo dos pacientes infectados, fármacos aprovados em caráter emergencial foram necessários para que o panorama situacional fosse equilibrado.

2.3.2 Fármacos Emergenciais

Em situações emergenciais, como a ocorrida durante a pandemia de Covid-19, tornou-se indispensável adotar estratégias terapêuticas alternativas capazes de oferecer respostas rápidas diante da ausência de tratamentos específicos. Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos já aprovados para outras indicações emergiu como uma das principais abordagens. Essa estratégia consiste em identificar novos usos terapêuticos para medicamentos previamente conhecidos, permitindo acelerar etapas do processo tradicional de desenvolvimento, que normalmente exige entre 12 a 15 anos, reduzindo esse tempo para aproximadamente 12 a 18 meses (Sultana *et al*., 2020).

A aprovação para o uso emergencial baseou-se em evidências preliminares de eficácia e segurança disponíveis naquele período crítico, representando uma alternativa viável enquanto novos fármacos específicos ainda estavam em desenvolvimento. Ao explorar mecanismos de ação já estabelecidos, dados clínicos existentes e a fisiopatologia da Covid-19, o reposicionamento possibilitou identificar potenciais vias e alvos moleculares nos quais esses medicamentos poderiam atuar de forma benéfica permitindo a seleção dos principais fármacos emergenciais estudados ou utilizados na pandemia (Vaz, 2022), sintetizados na Tabela 1 conforme suas principais informações.

Tabela 1: Fármacos emergenciais investigados no reposicionamento para Covid-19.

FÁRMACO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÕES	RECOMENDAÇÕES PARA COVID-19	REFERÊNCIAS
Anakinra	Antagonista de IL-1	Bloqueia o receptor de IL-1, reduzindo a inflamação.	Artrite reumatoide e síndromes autoinflamatórias.	Estudado em pacientes hospitalizados com pneumonia por Covid-19 com risco de insuficiência respiratória (não aprovado no Brasil pela ANVISA).	KINERET (2025); FDA (2022).
Baracitinibe	Inibidor da Janus quinase (JAK1/JAK2)	Inibe a via JAK-STAT, reduzindo citocinas pró-inflamatórias.	Artrite reumatoide e dermatite.	Pacientes hospitalizados com Covid-19 grave com indicações de oxigenoterapia, geralmente em combinação com corticosteroides.	Bieber *et al*. (2022); FDA (2020); Kalil *et al*. (2021); Ely *et al*. (2020).
Colchicina	Anti-inflamatório	Inibe inflamassoma NLRP3	Gota, inflamação articular induzida por cristais, febre familiar do Mediterrâneo e muitas outras condições.	No contexto da Covid-19 a OMS (2023) não recomenda o uso devido as incertezas voltadas ao seu mecanismo de ação.	Cruz-López *et al*. (2024).
Cloroquina	Aminoquinolinas	Elevação do pH endossomal e interferência na glicosilação de receptores virais.	Malária, amebíase, HIV e doenças autoimunes.	No âmbito da Covid-19 a OMS (2023) não recomenda o uso como tratamento precoce.	Schrezenmeier; Dorner (2020); OMS (2023).
Dexametasona	Corticosteroides	Supressão de citocinas inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-8, TNF) e aumento de IL-10.	Alergias e inflamatórias severas, doenças reumáticas, dermatológicas, estados edematosos e suporte em quimioterapias.	Pacientes hospitalizados em uso de oxigenoterapia suplementar ou invasiva.	Goldoni, Ferreira, Soares (2022); Group *et al*. (2021); Falavigna *et al*. (2022).

FÁRMACO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÕES	RECOMENDAÇÕES PARA COVID-19	REFERÊNCIAS
Fluvoxamina	Antidepressivos ISRS	Modula serotonina e inflamação	Distúrbios neuropsiquiátricos	A utilização em casos leves da Covid-19 foi analisada, mas devido limitações metodológicas a ANVISA, CONITEC, FDA e European Medicine Agency não permitiram seu uso.	Hashimoto, Suzuki e Hashimoto (2022); Lenze *et al.* (2020); Hoertel *et al.* (2021); Brasil (2021).
Hidroxicloroquina	4-Aminoquinolinas	Aumenta pH endossomal e interfere na entrada viral (ACE2)	Lúpus eritematoso, artrite reumatoide e outras condições dermatológicas.	No contexto da Covid-19 a OMS (2023) não recomenda o uso como tratamento precoce.	Schrezenmeier;Dorner (2020); OMS (2023).
Monulpiravir	Antiviral	Induz mutações no RNA viral (catástrofe de erro).	Infecções respiratórias virais: Influenza e SARS-CoV-2.	Recomendado para pacientes adultos com quadro leve a moderado.	Sakander *et al*. (2024).
Nitazoxanide	Antiparasitário	Modula resposta imune e reduz replicação viral	Antiparasitário	No âmbito da Covid-19 a OMS (2023) não recomenda o uso como tratamento.	Al Kuraishy *et al*. (2022); Pietrocola F, Pedro BS, Manue J (2021); Hemmat N et al. (2021).
Paxlovid	Antiviral	O Nirmatrelvir inibe a protease viral (Mpro) e o ritonavir aumenta a biodisponibilidade	Desenvolvido para o tratamento da Covid-19.	Recomendado para tratamento de casos leves a moderados.	Hashemian *et al.* (2023); Owen *et al*. (2021).
Remdesivir	Antiviral	Inibe a RNA polimerase viral (Nsp12)	Desenvolvido para o tratamento do vírus Ebola e Marburg.	Pacientes hospitalizados em uso de oxigenoterapia não invasiva.	Blair (2023); Gordon *et al*. (2020); ANVISA (2023)

Fonte: Elaborado pelo autor, com base na literatura.

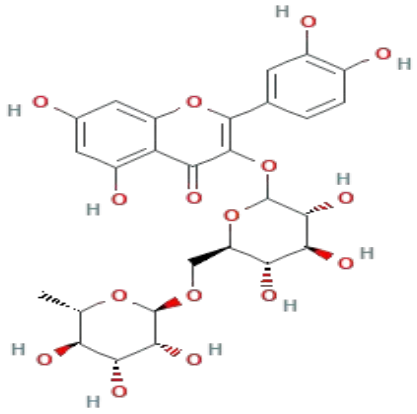
Segundo o Ministério da Saúde e ANVISA, ainda são necessários estudos com maior qualidade metodológica, acompanhamento em longo prazo e rigor científico para avaliação de

terapias farmacológicas no contexto da Covid-19. Diante dessas limitações, diversas outras moléculas vêm sendo investigadas quanto ao seu potencial antiviral, incluindo compostos naturais bioativos, como a rutina, que tem despertado interesse científico por suas propriedades farmacológicas.

2.4 Rutina

A Rutina (*3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona-3-rutinosídeo*) é um composto pertencente a classe dos flavonoides, encontrada principalmente em fontes naturais, como a laranja, limões, uvas, frutas vermelhas e pêssegos (Kreft; Knapp, 1999) (Figura 3). É um componente nutricional vital das plantas e recebeu o nome da planta *Ruta graveolens*, que também contém rutina. Quimicamente, é um glicosídeo composto por flavonol quercetina aglicona junto com o dissacarídeo rutinose (Ganeshpurkar; Saluja, 2017). Além disso, possui diversos efeitos biológicos como, atividades antioxidantes, antimicrobianas, anticarcinogênicas, antitrombóticas, cardioprotetoras e neuroprotetoras (Negahdari *et al*., 2021).

Figura 3: Representação da estrutura química da Rutina.



Fonte: PubChem

A arruda (*Ruta graveolens* L.), é uma planta herbácea perene, com folhas e flores relativamente pequenas, de uma cor amarela esverdeada, com um aroma muito intenso e desagradável para a maioria das pessoas. A sua utilização como planta medicinal é evidenciada desde tempos pré-históricos, com indicações terapêuticas para distúrbios menstruais, insuficiência venosa e inflamações cutâneas sob a forma de infusão por via oral, além do uso no combate a pragas como moscas e piolhos. Atualmente, devido à sua biodisponibilidade, os estudos científicos têm se expandido para pesquisas voltadas à produção de novos fármacos (Freitas, 2021).

Ao longo dos anos, análises demonstram que suas atividades antioxidantes operam por diversos mecanismos, incluindo a eliminação direta de espécies reativas de oxigênio (EROs), aumento da produção de glutationa (GSH) e a expressão de enzimas antioxidantes como catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD). Além disso, a rutina inibe a xantina oxidase, implicada na geração de EROs. Em modelos de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Huntington, a rutina mostrou efeitos neuroprotetores, inibindo a agregação da β amiloide, prevenindo danos mitocondriais, e aumentando a atividade de enzimas antioxidantes. Estudos também evidenciam suas propriedades quelantes de metais, que potencializam sua capacidade antioxidante ao prevenir a formação de radicais livres danosos (Cordeiro, 2023).

2.4.1 Ações Farmacológicas da Rutina

A rutina é um flavonoide amplamente estudado devido ao seu perfil farmacológico multifuncional, exercendo efeitos biológicos em diferentes sistemas orgânicos, os quais estão majoritariamente associados às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, moduladoras de vias de sinalização celular e reguladoras do estresse oxidativo (Javed *et al*., 2012.

No sistema nervoso central, esse composto demonstrou efeitos neuroprotetores relevantes, incluindo a atenuação da apoptose neural e redução da neuroinflamação e proteção contra o estresse oxidativo e hipoxêmico. Esses efeitos foram observados em modelos de isquemia cerebral, Alzheimer, epilepsia e discinesia tardia, estando associados à modulação de vias como *Extracellular Signal-Regulated Kinase 2* (ERK2) e *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K), à redução da peroxidação lipídica e ao aumento da atividade de enzimas antioxidantes endógenas (Javed *et al*., 2012; Nones *et al*., 2012). Além disso, apresentou atividade antidepressiva e anticonvulsivante, mediada pela regulação de neurotransmissores como serotonina e noradrenalina, sem envolvimento direto dos receptores GABA (Nieoczym *et al*., 2014).

As propriedades anti-inflamatórias e analgésicas desse flavonoide também foram amplamente documentadas, com efeitos antinociceptivos periféricos e centrais, além de atividade terapêutica em modelos de artrite reumatoide, artrite adjuvante e osteoartrite. Esses efeitos estão relacionados à inibição da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, redução de marcadores inflamatórios e proteção da matriz cartilaginosa (Rylski *et al*., 1979; Selvaraj *et al*., 2014; Horcajada *et al*., 2014).

No sistema endócrino, demonstrou potencial antidiabético, promovendo a redução da glicemia, melhora do perfil lipídico e modulação da microbiota intestinal, favorecendo o aumento de bactérias benéficas e a redução de microrganismos associados à resistência insulínica (Cai *et al.*, 2023). Além disso, apresentou efeito modulador da função tireoidiana, aumentando a captação de iodeto pela tireoide por meio da ativação do simportador de iodeto de sódio, sugerindo aplicação adjuvante na terapia com radioiodo (Gonçalves *et al.,* 2013).

No contexto cardiovascular, exerceu efeitos cardioprotetores e vasoprotetores, melhorando a função endotelial, reduzindo o estresse oxidativo, aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico e restaurando a reatividade vascular em modelos de hipertensão e isquemia-reperfusão (Ugusman *et al*., 2014). Adicionalmente, demonstrou atividade antiplaquetária, embora interações farmacocinéticas com anticoagulantes, como a varfarina, tenham sido relatadas (Chan *et al*., 2009).

A atividade gastroprotetora da rutina está associada à neutralização de radicais livres e a proteção da mucosa gástrica contra agentes irritantes (Akash *et al.*, 2024). No sistema respiratório, apresentou efeitos antiasmáticos, reduzindo a resistência das vias aéreas, a liberação de mediadores inflamatórios e o recrutamento de células inflamatórias pulmonares (Jung *et al.,* 2007; Schuller *et al.,* 2011).

No sistema osteomuscular, demonstrou efeito benéfico na osteoporose induzida, promovendo aumento da densidade óssea, preservação estrutural e maior deposição de colágeno (Baraka; Ahmed; Hussein, 2022). No sistema visual, atuou na prevenção da catarata diabética e induzida experimentalmente, por meio da inibição da glicação proteica e restauração do equilíbrio antioxidante ocular, além de reduzir a pressão intraocular (Muthenna *et al.,* 2010).

Também foram descritos efeitos protetores renais e hepáticos, atenuando a toxicidade induzida por fármacos e agentes químicos, restaurando parâmetros funcionais e reduzindo o estresse oxidativo (Mohsen; Wagdi; Salama, 2024). No sistema reprodutor masculino, melhorou a qualidade espermática, aumentando a motilidade, a integridade de membrana, a atividade mitocondrial e a capacidade antioxidante (Najafi; Mohammadi; Sharifi, 2023).

No âmbito oncológico, demonstrou atividade anticancerígena ao modular vias de sinalização celular envolvidas na proliferação, apoptose, resposta ao dano no DNA e reprogramação metabólica, inibindo o crescimento tumoral e a progressão metastática em diferentes tipos de câncer (Pravin *et al.,* 2024). Adicionalmente, análises de ancoragem

molecular indicaram atividade antiviral significativa, incluindo elevada afinidade contra proteínas virais essenciais, como a protease principal (Mpro) do SARS-CoV-2, atribuída à presença de múltiplos grupos hidroxila capazes de estabelecer interações não covalentes no sítio ativo da enzima (Ibrahim *et al.*, 2021).

De forma integrada, os dados evidenciam que a rutina atua como um agente farmacológico multialvo, com efeitos sistêmicos amplos sustentados principalmente por mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores de vias celulares, justificando seu interesse como composto bioativo em estudos pré-clínicos e *in silico* voltados ao desenvolvimento de novos fármacos.

2.5 A Descoberta de Medicamentos Auxiliado pelo Computador

A *Computer-Aided Drug Design* (CADD) utiliza abordagens *in silico* de triagem virtual que funcionam como um funil, capaz de processar e filtrar centenas de milhares de moléculas (Dai *et al.*, 2025). Esse processo permite a seleção de um conjunto mais restrito e promissor de compostos candidatos, aumentando a probabilidade de sucesso nas etapas subsequentes da pesquisa e otimizando todo o fluxo de descoberta de fármacos.

Para que um medicamento seja considerado um bom antiviral, ele deve ser capaz de adentrar as células infectadas e interromper a capacidade do vírus de se ligar e invadir as células do hospedeiro. Segundo Bule, Khan e Niaz (2019), o desenvolvimento de medicamentos antivirais envolve a identificação de alvos específicos que oferecem maior seletividade terapêutica, considerando os riscos de toxicidade e a redução de efeitos adversos.

Entretanto, o desenvolvimento de novos fármacos, constitui um processo complexo, longo e oneroso, envolvendo etapas que vão desde a identificação de moléculas promissoras até testes clínicos rigorosos. Historicamente, a farmacologia baseou-se em abordagens empíricas e experimentais para identificar e aperfeiçoar medicamentos. Contudo, os avanços tecnológicos das últimas décadas possibilitaram a incorporação de estratégias *in silico,* ajustadas aos dados disponíveis e à fase do processo de descoberta (Souza *et al.*, 2024).

Nesse contexto, as tecnologias de triagem virtual têm sido amplamente empregadas na bioinformática, possibilitando analisar grandes conjuntos de moléculas, prever suas interações e estimar propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. Esses métodos ampliam a compreensão dos mecanismos moleculares relacionados à infecção e contribuem

significativamente para a identificação de novos candidatos a fármacos ou para a reavaliação de moléculas já existentes.

2.5.1 Triagem Virtual e Bioinformática

A triagem virtual (*Virtual Screening*) consiste em um conjunto de métodos computacionais que analisam grandes bases de dados ou coleções de compostos, com o objetivo de identificar potenciais candidatos a fármacos no processo de descoberta de medicamentos. Essa abordagem integra diferentes técnicas que permitem avaliar a probabilidade de interação entre moléculas e alvos biológicos específicos, funcionando como uma estratégia complementar aos métodos de triagem de alto rendimento (*High-Throughput Screening*) (Tanrikulu; Krüger; Proschak, 2013).

De modo geral, a triagem virtual pode ser conduzida por duas principais abordagens computacionais: *Ligand Based Virtual Screening* (LBVS) e *Structure Based Virtual Screening* (SBVS).

Na (SBVS), é necessário o conhecimento prévio da estrutura tridimensional da proteína-alvo, o que permite prever *in silico* as interações entre o alvo e cada composto químico de interesse (Liu *et al*., 2018). Nessa abordagem, os compostos são selecionados de um banco de dados e classificados de acordo com sua afinidade pelo sítio do receptor. Entre as técnicas mais empregadas nessa abordagem estão o *docking* molecular, simulação de dinâmica molecular e modelagem de farmacóforos baseada em estrutura (Wang *et al*., 2020). As estruturas tridimensionais das proteínas utilizadas nesses estudos são, em geral, obtidas a partir do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB) (Burley *et al.,* 2021). Nesse contexto, quando a estrutura tridimensional do alvo está disponível, aplicam-se abordagens que utilizam recursos como:

RMSD (*Root Mean Square Desviation*): é uma diferença métrica amplamente empregada na avaliação de estruturas moleculares, sendo utilizado para quantificar a diferença média entre posições atômicas de duas conformações. No contexto de *docking* molecular, o RMSD é aplicado como critério de validação da predição estrutural, considerando-se geralmente como bons valores quando inferiores a 2 angstroms entre a conformação predita e a experimental (Trott; Olson, 2010). Esta métrica permite avaliar o quanto a estrutura de duas proteínas são semelhantes ou diferentes.

Fpocket: é um software de código aberto desenvolvido para identificação de cavidades e sítios de ligação em proteínas. Conforme descrito no trabalho de Le Guilloux, Schimidtke e Tuffery (2009), o método baseia-se na detecção de *alpha spheres,* derivadas da tesselação de Voronoi, que representam regiões vazias delimitadas por átomos da proteína e permitem a identificação geométrica de bolsões potenciais de ligação. Adicionalmente, o programa incorpora um método de pontuação denominado *druggability score,* empregado para estimar a probabilidade de um *pocket* atuar como sítio de ligação para moléculas com propriedades de fármacos. Esse *score* varia de 0 a 1, refletindo o potencial do bolsão em interagir com um ligante, onde valores próximos de 0 indicam baixa probabilidade de ligação, enquanto valores próximos de 1 sugerem alta propensão a reconhecer e acomodar compostos bioativos. Estudos de Radusky, L. G. *et al.* (2015) observaram que *scores* ≥ 0.7 estão associados a bolsões com alto potencial de ligação a fármacos, sendo frequentemente utilizados como um limiar confiável para a identificação de sítios de ligação com maior probabilidade de interação com moléculas bioativas.

Quickvina2: programa derivado do AutoDock Vina, foi desenvolvido para acelerar o *docking* molecular no processo de descoberta a fármacos. O método introduz heurísticas baseadas em condições de primeira ordem para restringir a plicação da busca local apenas a conformações consideradas promissoras, reduzindo significativamente o custo computacional. Especialmente, o algoritmo evita avaliações redundantes ao comparar gradientes da função de energia entre conformações vizinhas, permitindo uma exploração mais eficiente do espaço conformacional (Alhossary *et al.*, 2015). Nesse contexto, a função de pontuação empregada pelo QuickVina2 baseia-se na estimativa da energia de ligação (ΔG), expressa em kcal/mol, a qual representa a afinidade entre o ligante e o sítio ativo da proteína. Essa abordagem é fundamentada no modelo de *score* do AutoDock Vina, no qual os valores calculados correspondem a uma aproximação da energia livre de ligação, sendo utilizados para ranquear as conformações mais estáveis (Trott; Olson, 2010). Valores mais negativos de ΔG indicam interações mais favoráveis e maior estabilidade do complexo proteína-ligante, sendo amplamente empregados como critério na triagem virtual de compostos bioativos, conforme descrito em estudos de *docking* molecular (Morris *et al.,* 2009; Meng *et al.,* 2011).

***Protein Ligand Interactin Profiler* – PLIP:** é uma ferramenta computacional projetada para a detecção automática e a caracterização detalhada de interações não covalentes entre proteínas e ligantes a partir de estruturas 3D. O método permite a

identificação de múltiplos tipos de ligações e interações diretamente a partir de entradas no formato PDB, além disso o algoritmo reporta as interações em nível de átomo e disponibiliza imagens e arquivos que podem ser utilizados tanto via servidor web quanto em modo de linha de comando, facilitando a integração em pipelines de análise de *docking* e descoberta de fármacos (Salentin *et al.*, 2015).

Por sua vez, a (LBVS), compreende um conjunto de métodos computacionais que utilizam informações químicas e estruturais de moléculas previamente reconhecidas como bioativas, com o objetivo de identificar moléculas semelhantes em grandes bancos de dados. (Dai *et al.*, 2025). Ainda assim, essas abordagens também se mostram valiosas com ferramentas complementares aos métodos de triagem virtual em subestrutura, auxiliando na análise, priorização e refinamento de compostos ativos quando empregadas de forma integrada. Entre as técnicas utilizadas em LBVS destacam-se: a busca por similaridade estrutural, a busca farmacofórica e QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) (Vázquez *et al.,* 2024).

A busca por similaridade estrutural baseia-se no princípio de que moléculas com estruturas semelhantes tendem a apresentar atividades biológicas semelhantes. Nessa técnica, a estrutura dos compostos de interesse são comparados a ligantes bioativos conhecidos por meio de descritores moleculares e medidas de similaridade, permitindo o ranqueamento de grandes bibliotecas químicas e a priorização de moléculas com maior probabilidade de atividade, especialmente quando a estrutura tridimensional do alvo é desconhecida. Já a busca farmacofórica define o arranjo espacial de características moleculares essenciais para a atividade biológica, construindo a partir dos ligantes uma hipótese farmacofórica que atua como filtro tridimensional para a triagem de grandes bancos de dados, permitindo a identificação de novas moléculas compatíveis com esse perfil funcional, independentemente de sua estrutura química completa. E por fim, o QSAR estabelece correlações matemáticas entre descritores estruturais ou físico-químicos de compostos e sua atividade biológica conhecida. Esses modelos permitem prever a atividade de moléculas não testadas experimentalmente, auxiliando na priorização de candidatos promissores e na redução do espaço químico durante o processo de triagem virtual baseada em ligante (Gurung *et al.,* 2021).

Diante disso, as abordagens LBVS e SBVS atuam de forma progressiva no afunilamento de grandes bibliotecas químicas até a seleção de candidatos mais promissores.

Nesse contexto, a aplicação de ferramentas computacionais torna-se fundamental para viabilizar a identificação, análise e priorização de novos análogos com potencial farmacológico.

2.5.2 Ferramentas para prospecção e avaliação farmacocinética de moléculas

O processo de descoberta de fármacos e a necessidade de filtrar de forma racional grandes bibliotecas químicas conta com diversas ferramentas computacionais que vem sendo desenvolvidas e aplicadas no contexto da bioinformática. Essas ferramentas permitem a prospecção, análise e avaliação *in silico* de moléculas candidatas, auxiliando nas etapas de triagem virtual, priorização de compostos e estimativa de propriedades farmacocinéticas. Nesse contexto, ferramentas como o Pharmit, ADMET-AI e Rankadmet destacam-se como recursos empregados para apoiar a identificação e a avaliação de moléculas com potencial farmacológico.

2.5.2.1 PHARMIT

O Pharmit é um servidor web que facilita a triagem virtual baseada em estrutura, permitindo que os usuários pesquisem pequenas moléculas com base em sua similaridade estrutural e química com outras moléculas, visando identificar aquelas que se ligam a um alvo molecular, como receptores de proteínas ou enzimas. (Sunseri; Koes, 2016). A ferramenta possibilita a inserção de estruturas de entrada fornecidas pelo usuário ou diretamente obtidas do *Protein Data Bank* (PDB), permitindo a criação de consultas interativas com auxílio da biblioteca 3Dmol.js, que permite a visualização de gráficos moleculares em 3D de alto desempenho sem a necessidade de *plugins* ou Java (Rego; Koes, 2014).

As buscas são realizadas com base em um farmacóforo predefinido ou construído a partir de um complexo ligante-receptor. O Pharmit suporta diferentes formatos de arquivo e permite a configuração de parâmetros, como o tratamento de moléculas de água do sítio ativo e a protonação do receptor. A plataforma realiza a identificação automática de características farmacofóricas (como doadores/aceitadores de hidrogênio, cargas, regiões aromáticas e hidrofóbicas), podendo ainda destacar interações proteína-ligante com base em distâncias de corte (Sunseri; Koes, 2016).

No que tange à triagem baseada em forma molecular, o Pharmit utiliza o método *Volumetric Aligned Molecular Shapes* (VAMS), que aplica restrições inclusivas e exclusivas

para identificar formas moleculares correspondentes (Koes; Camacho, 2014). Essa abordagem difere de outras metodologias, como o ROCS, por não realizar otimização posicional em relação aos farmacóforos (Nicholls *et al*., 2010). Além disso, é possível aplicar filtros baseados na Regra dos Cinco de *Lipinski,* um conjunto de critérios empíricos que selecionam moléculas com maior potencial de absorção oral, utilizando critérios que consideram parâmetros como peso molecular, logP, número de doadores e aceitadores de hidrogênio, restringindo a triagem a compostos com características favoráveis à biodisponibilidade (Lipinski, 2004). Os resultados das triagens são rapidamente disponibilizados e podem ser refinados por minimização de energia, além de permitir o download das estruturas otimizadas e o salvamento da sessão para uso posterior.

A minimização de energia considera as interações com o receptor. Os compostos minimizados assumem uma conformação de mínimo local, obtida por descida de gradiente a partir da pose inicial alinhada à consulta. Os resultados são ranqueados com base na afinidade de ligação prevista (kcal/mol), sendo mais favoráveis os valores mais negativos. Os compostos minimizados são então classificados e filtrados considerando um valor mínimo de afinidade, e os resultados finais podem ser salvos em um arquivo de estrutura SDF compactado (Sunseri; Koes, 2016).

2.5.2.2 ADMET-AI

A farmacocinética e a toxicidade indesejáveis são os principais contribuintes para as falhas no desenvolvimento de novos medicamentos. Nesse contexto, o ADMET-AI destaca-se como uma plataforma gratuita e de código aberto capaz de realizar, de forma rápida e precisa, a avaliação sistemática das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) de moléculas usando modelos de aprendizado de máquina possibilitando analisar grandes conjuntos de moléculas, integrando-se facilmente a *pipelines* computacionais de triagem virtual (Swanson *et al*., 2024).

O ADMET-AI emprega uma rede neural gráfica (Chemprop-RDKit), treinada com 41 conjuntos de dados ADMET do *Therapeutics Data Commos* (TDC). A arquitetura Chemprop calcula as descrições estruturais para cada átomo e ligações, consequentemente executa diversas etapas de análises e trocas de informações com camadas de rede neural construindo assim uma representação única da molécula, onde é concatenada com as 200 características do RDKit, e a representação combinada passa por todas as camadas da rede neural

feedforward para predizer os 49 parâmetros farmacocinéticos ou toxicológicos, de acordo com o conjunto de dados (Yang *et al*., 2019). O software ADMET-AI apresenta, para cada molécula, avaliação de 49 parâmetros, distribuídos em: oito propriedades físico-químicas, oito relacionadas à absorção, três à distribuição, oito propriedades associadas ao metabolismo, três à excreção e 19 propriedades de toxicidade.

Avaliações realizadas por Hu *et al*. (2019), Xiong *et al*. (2020), Huang *et al*. (2021), Lee e*t al*. (2021), Boral *et al.* (2022) demonstraram que o ADMET-AI apresenta a melhor classificação média entre todos os modelos avaliados nos 22 conjuntos de dados do TDC ADMET *Leaderboard*, sendo superior tanto em precisão quanto em desempenho médio em todas as propriedades tornando-o ideal para análises abrangentes o que reforça que seu uso acelera os processos proporcionando maior resolutividade, favorecendo a redução de testes *in vitro* e propondo métodos de observação *in silico.*

2.5.2.3 Rankadmet

No contexto de estratégias promissoras dentro da triagem virtual e análise *in silico* de propriedades farmacocinéticas as ferramentas computacionais vêm sendo amplamente empregadas para otimizar a avaliação de diversas moléculas que podem ser prévias candidatas para análise de suas possíveis propriedades e reprodutibilidade para candidatos terapêuticos.

O Rankadmet é um software desenvolvido *in house,* no Laboratório Multiusuário de Bioinformática e Análise de Dados (LAMBDA), na linguagem Python, com o objetivo de acelerar o tempo para a realização de análises das avaliações farmacocinéticas (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) entre os diferentes compostos químicos, além de ranquear as propriedades ADMET. A ferramenta se destaca por integrar dados da plataforma ADMET-AI, a qual fornece predições de parâmetros farmacocinéticos relevantes para as pesquisas (Xavier, 2025).

O software processa arquivos em formato .csv, atribuindo pontuações específicas para cada um dos 49 parâmetros ADMET-AI gerando um *ranking* visual, com resultados destacados por cores, tornando mais intuitiva a identificação das moléculas mais promissoras. Adicionalmente, a ferramenta oferece funcionalidades voltadas a análise de arquivos em formato .sdf que traz conjuntos extensos de moléculas retornadas do Pharmit. Após o processamento, os arquivos gerados são reintegrados ao Rankadmet, que realiza a classificação das moléculas com base nos resultados das análises ADMET, organizando e

subdividindo os compostos em duas tabelas principais: Ranqueamento Geral e Ranqueamento das 50 melhores moléculas contendo as identificações de cada molécula (ID), *Score* de Afinidade, *Score* do Rankadmet, os 49 parâmetros do ADMET-AI e *Simplified Molecular Input Line Entry System* (*SMILES)* correspondentes, permitindo assim uma visão sistematizada das moléculas, contribuindo significativamente para a eficiência e padronização das atividades de análises desenvolvidas no laboratório nesse processo de candidatos a fármacos (Xavier, 2025).

2.6 Problematização

Apesar dos avanços alcançados com o desenvolvimento de vacinas e a utilização de fármacos emergenciais no enfrentamento da Covid-19, persistem limitações significativas relacionadas à eficácia terapêutica frente as constantes variantes do SARS-CoV-2. A elevada transmissibilidade viral e risco de escape imunológico evidenciam as lacunas dos protocolos atuais e as limitações do processo tradicional de desenvolvimento de fármacos, cujo ciclo longo e oneroso mostra-se incompatível com a urgência imposta por crises sanitárias globais.

Nesse contexto, a bioinformática e a triagem virtual despontam como ferramentas fundamentais para acelerar a prospecção de moléculas candidatas. Embora os produtos naturais, como a rutina e seus análogos, destaquem-se como promissores frente a alvos virais do SARS-CoV-2, e inclusive aqueles ainda não caracterizados, a simples identificação de afinidade de ligação é insuficiente, necessitando de uma análise integrada que una afinidade de ligação e predições ADMET.

Sendo assim, a lacuna científica reside na necessidade de transcender a análise de afinidade, integrando o *docking* molecular às predições ADMET. Diante disso, propõe-se a aplicação da bioinformática através da triagem virtual como uma estratégia racional e estruturada para avaliar o potencial dos análogos da rutina frente a variabilidade genética do SARS-CoV-2, otimizando a seleção de candidatos a fármacos com maior viabilidade biológica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar moléculas com potencial inibitório frente a proteínas do SARS-CoV-2 com a perspectiva de disponibilização para experimentos *in vitro* e *in vivo*.

3.2 Objetivos Específicos

- Detectar os grupos químicos em alvos promissores;
- Prospectar moléculas baseadas nos grupos químicos;
- Comparar as propriedades farmacocinéticas com relação aos fármacos emergenciais;
- Validar as interações nos melhores complexos com dados da literatura.

4 METODOLOGIA

O trabalho consiste na aplicação de estratégias computacionais para a triagem virtual e avaliação de moléculas com potencial atividade frente ao SARS-CoV-2. A metodologia híbrida combina abordagens de *Ligand Based Virtual Screening* (LBVS)*,* fundamentada em informações de moléculas bioativas já existentes para encontrar compostos semelhantes, e *Structure Based Virtual Screening* (SBVS) para prever afinidade de ligação, por *docking* das proteínas-alvo com novos candidatos. A integração de uma metodologia híbrida de triagem virtual usando SBVS e LBVS foi empregada para gerar grupos químicos de análogos de rutina. Estes grupos químicos foram, então, submetidos a nova etapa de LBVS e SBVS, visando prospectar moléculas com seletividade às proteínas-alvo do SARS-CoV-2. Posteriormente, as moléculas encontradas foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico* e tiveram suas propriedades comparadas com os fármacos emergenciais utilizados no tratamento da Covid-19. Todas as etapas metodológicas empregadas serão descritas detalhadamente.

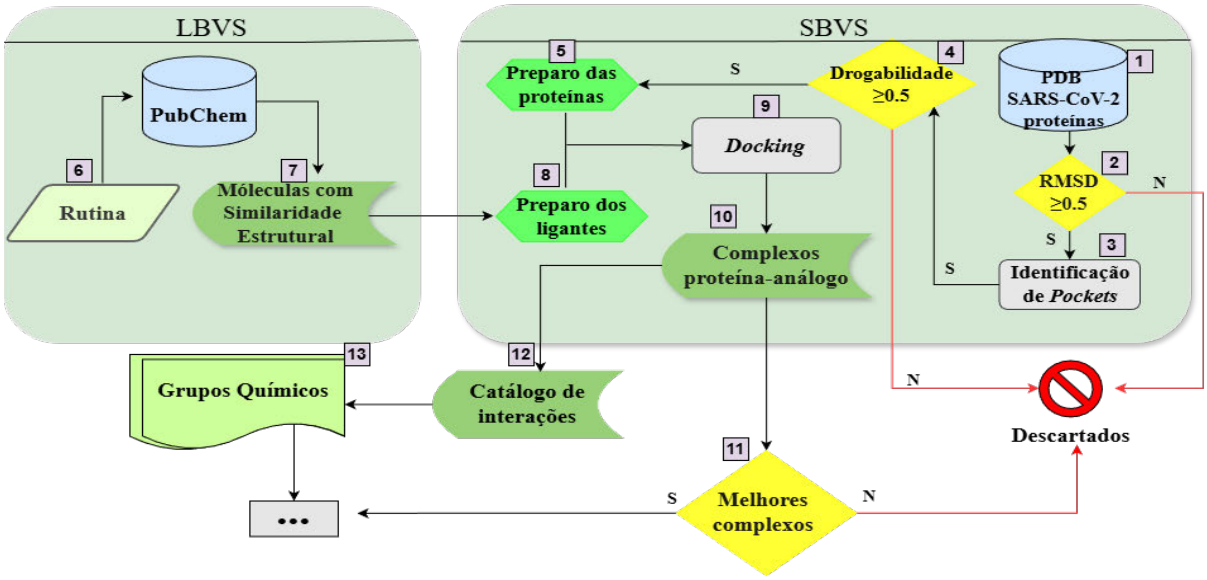
4.1 Geração de Grupos Químicos em Alvos Promissores

Para a escolha dos alvos, foram selecionadas, em abril de 2024, todas as estruturas tridimensionais de proteínas do SARS-CoV-2 disponíveis e publicadas na base de dados PDB (Fluxograma 1). Após o *download*, os heteroátomos presentes nas estruturas foram removidos utilizando um *script in house*. Em seguida, a comparação das estruturas foi realizada e o RMSD calculado usando o programa MMalign em suas configurações padrão (Mukherjee; Zhang, 2009), sendo aquelas com RMSD menor que 0.5 angstroms, com pior resolução, descartadas, objetivando eliminar estruturas excessivamente semelhantes, com conformações idênticas ou muito próximas. Este processo simula o *ensemble docking*, garantindo que apenas conformações significativamente distintas fossem usadas na etapa de *docking.*

Posteriormente, o programa *fpocket* em suas configurações padrão (Aggarwal *et al.*, 2021) foi utilizado para a predição dos *pockets*, sendo descartados aqueles que tiveram um *druggability score* inferior a 0,5. As proteínas resultantes foram preparadas com o *script prepare_receptor4.py*, do programa AutoDockTools (Morris *et al*., 2009), com especificações para: adição de hidrogênios ausentes, unificação e exclusão de hidrogênios não polares, remoção de moléculas de água e eliminação de resíduos de aminoácidos não canônicos. Essa

etapa visa preparar as proteínas para execução do *docking* com os ligantes (Fluxograma 1: SBVS).

Fluxograma 1: Metodologia híbrida de LBVS e SBVS



O processo inicia-se à direita (SBVS): **1-** Seleção das estruturas tridimensionais de proteínas do SARS-CoV-2 no PDB; **2-** Comparação estrutural e cálculo do RMSD; **3-** Predição de *pockets*; **4-** Filtragem dos *pockets* com base no *druggability score*; **5-** Preparação das estruturas para utilização com os ligantes. **6-** À esquerda (LBVS): a estrutura da molécula da rutina é submetida ao PubChem; **7-** Obtenção de moléculas com similaridade estrutural à rutina. **8-** Retornando à etapa (SBVS): Preparação dos ligantes; **9-** Submissão de proteínas e ligantes ao *Docking*. **10-** Geração dos complexos após o *docking*; **11-** Seleção dos melhores complexos para análise; **12-** Catalogação das interações dos complexos gerados com o PLIP; **13-** Grupos químicos dos melhores complexos. Fonte: Autor e Draw.io Diagrams

Na etapa LBVS, moléculas com similaridade estrutural a rutina foram selecionadas e baixadas da base de dados PubChem utilizando suas configurações padrão (KIM *et al.,* 2023), em formato *SMILES*, e convertidas para .pdb para recuperar a distribuição espacial de cada átomo, utilizando o programa Open Babel (O'Boyle *et al*., 2011). Após isso, os ligantes foram convertidos para o formato .pdbqt utilizando o *script prepare_ligand4.py* do AutoDockTools utilizando a parametrização padrão (Morris *et al*., 2009), com especificação para realizar a adição de hidrogênios e ligações de hidrogênio com posterior unificação dos hidrogênios não polares com o carbono ao qual estivessem ligados (Fluxograma 1: LBVS).

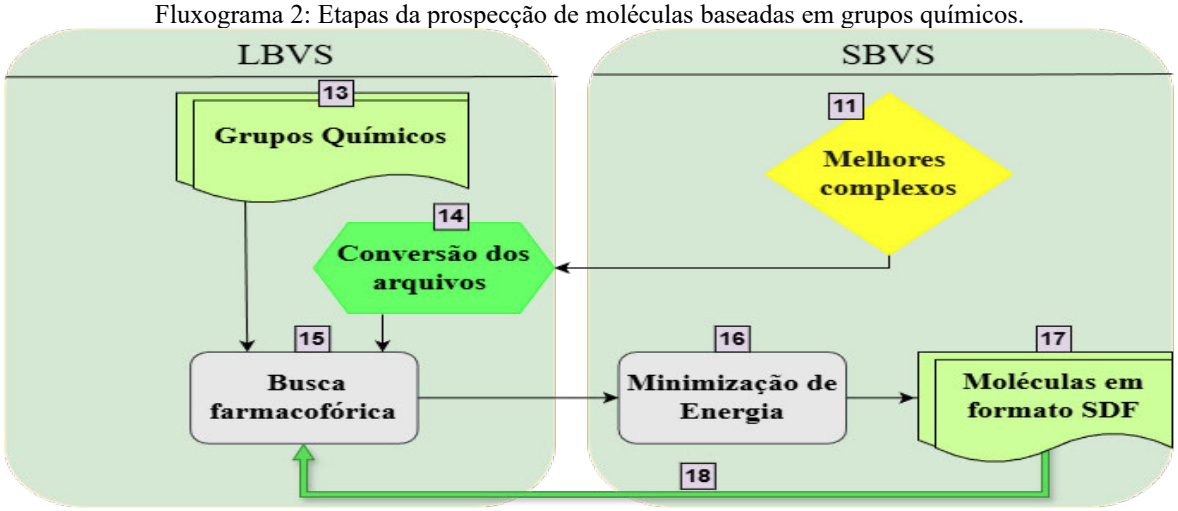
As proteínas e ligantes então preparados, foram convertidos de .pdb para .pdbqt e submetidos à etapa de *docking* utilizando o software QuickVina 2.0 (Alhossary *et al.,* 2015), com o parâmetro de *exhaustiveness* ajustado para 100 e *nums modes* para 10 (Fluxograma 1: SBVS), no local da proteína identificada pelo *fpocket,* gerando os complexos proteína-ligante com as respectivas interações.

Para catalogar as interações dos complexos, foi utilizado o programa PLIP (*Protein-Ligand Interaction Profiler)* com a parametrização padrão (Salentin *et al*., 2015). Essa ferramenta permite a análise dos complexos e cataloga as interações, registrando dados relacionados à cadeia, resíduos e sua numeração, átomos doadores e aceptores, distância de interação, coordenadas átomo proteína e átomo ligante, bem como identifica diferentes tipos de interações não covalentes entre ligantes e proteínas, incluindo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, pontes salinas, interações π–π empilhadas, interações cátion–π, ligações de halogênio, interações metálicas e pontes de água. As interações identificadas foram exportadas para o sistema de gerenciamento de banco de dados (SGBD) *PostgreSQL* (Chen *et al.,* 1995). A partir das interações catalogadas, foram gerados os grupos químicos com base nos seguintes critérios: conjunto de no mínimo cinco interações existindo simultaneamente em, pelo menos, duas moléculas. Em seguida, com base nos resultados do *docking*, os complexos que apresentaram afinidades mais favoráveis (valores mais negativos) foram selecionados para a etapa de busca farmacofórica utilizando os grupos químicos.

4.2 Prospecção de moléculas baseadas em grupos químicos

Nos melhores complexos o ligante foi convertido de .pdbqt para .mol2, e a proteína-alvo de .pdbqt para .pdb com o software OpenBabel (O'Boyle *et al.,* 2021), onde foram aplicadas opções de geração de coordenadas tridimensionais e a adição de hidrogênios com base no pH fisiológico 7,4 (Fluxograma 2).

Fluxograma 2: Etapas da prospecção de moléculas baseadas em grupos químicos.



13 e **11-** Os grupos químicos dos melhores complexos auxiliaram na busca farmacofórica; **14-** Conversão das proteínas e ligantes; **15-** Busca farmacofórica no Pharmit; **16-** Moléculas encontradas no Pharmit submetidas à minimização de energia; **17-** Após a minimização, as moléculas foram armazenadas em sdf para avaliação farmacocinética. **18-** Metodologia recursiva, realizada para cada grupo químico dos melhores complexos.
Fonte: Autor/ Draw.io Diagrams.

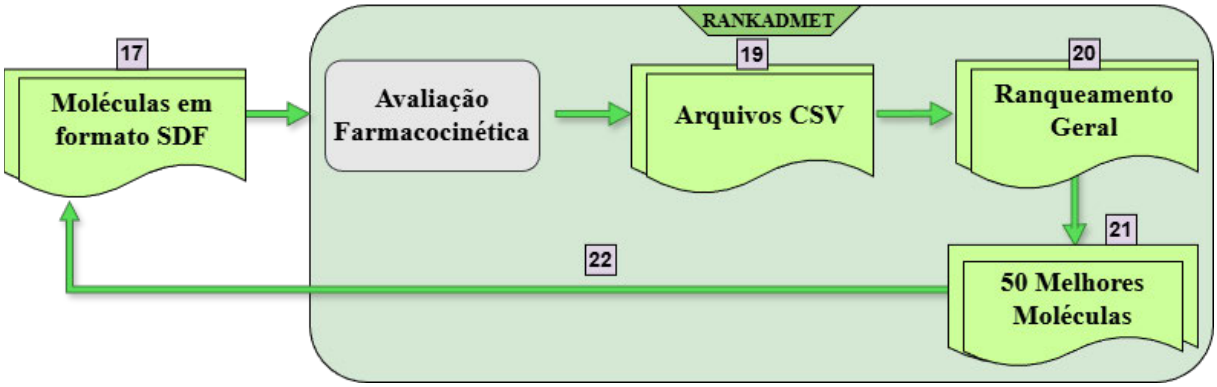
Cada grupo químico dos melhores complexos foi utilizado para busca farmacofórica no software Pharmit (Sunseri; Koes, 2016) utilizando filtros específicos (*Hit Screening*) como critérios de seleção, restringindo os compostos a uma faixa de peso molecular entre 300 e 600, logP e número de ligações rotacionáveis entre 3 e 6, número de hidrogênios aceptores de 4 a 12 e doadores de 0 a 6. A busca foi realizada em dez bancos de dados disponíveis no Pharmit: CHEMBL34, ChemDiv, ChemSpace, MCULE, Enamine, MolPort, NCI Open Chemical Repository, PubChem, LabNetwork e ZINC (Fluxograma 2: LBVS).

Para o refinamento dos compostos obtidos, foi realizada a minimização de energia em novo processo de *docking*. Os compostos minimizados foram classificados e filtrados considerando um valor mínimo de afinidade, sendo salvos em um arquivo em formato SDF (Fluxograma 2: SBVS), para futura avaliação farmacocinética.

4.3 Avaliação do perfil farmacocinético *in silico*

O arquivo SDF retornado pelo Pharmit, junto com os arquivos dos fármacos emergenciais, foram submetidos ao ADMET-AI para predição das 8 propriedades físico-químicas e 41 propriedades ADMET. Essa análise visou prever, de forma *in silico*, características fundamentais de moléculas candidatas a fármacos, incluindo aspectos relacionados à sua segurança e viabilidade para uso terapêutico. Os resultados da avaliação farmacocinética que são retornados são catalogados em arquivos .csv, os quais foram submetidos ao Rankadmet para avaliação dos 49 parâmetros e gerar duas planilhas (Geral e 50 Melhores), classificadas pelo *score* calculado pelo Rankadmet (Fluxograma 3).

Fluxograma 3: Etapas da avaliação do perfil farmacocinético



17- As moléculas em formato sdf são submetidas à avaliação farmacocinética no ADMET-AI; **19-** Resultado das moléculas retornadas da análise em arquivos csv; **20-** Realização do Ranqueamento Geral com base nos 49 parâmetros ADMET-AI computados e classificados por meio de um *score*; **21-**Ranqueamento das 50 melhores moléculas. **22-** Todo processo é gerenciado pelo Rankadmet e executado de forma recursiva, sendo aplicado a cada complexo e a cada arquivo sdf.
Fonte: Autor/ Draw.io Diagrams

As moléculas catalogadas na planilha das 50 Melhores, juntamente aos fármacos emergenciais, foram submetidas ao *docking* utilizando o software QuickVina 2.0, com os mesmos parâmetros anteriormente aplicados, possibilitando assim, a comparação das propriedades farmacocinéticas e do ΔG das moléculas encontradas neste trabalho com os fármacos emergenciais (Baricitinibe, Paxlovid, Dexametasona, Molnupiravir, Remdesivir, Nitazoxanide, Anakinra, Fluvoxamina, Colchicina, Hidroxicloroquina e Cloroquina) e a Rutina. As moléculas com o melhor *score* obtido (menor ΔG) foram selecionadas para análise detalhada do perfil de interação com a proteína-alvo.

4.4 Validação das interações dos melhores complexos

Para a análise das interações e dos resíduos, utilizou-se em suas configurações padrão o programa PyMOL-Molecular Graphics System (Delano, 2002) para unificar a proteína e o ligante em um único arquivo PDB, possibilitando gerar a imagem representando o complexo completo. O complexo foi então importado para o Discovery Studio Visualizer (DSV) (Williams *et al*., 2017), permitindo a visualização detalhada das interações proteína-ligante, analisar os resíduos de aminoácidos em representações 2D e acessar o diagrama das interações, o que permitiu comparar as interações com dados previamente descritos na literatura científica.

4.5 Apoio computacional à redação e revisão textual

Ferramentas baseadas em inteligência artificial foram utilizadas exclusivamente como apoio à revisão linguística e organização textual, visando aprimorar a coesão, clareza, fluidez e padronização da escrita acadêmica. O uso dessas ferramentas não interferiu no conteúdo científico, na definição da metodologia, na análise dos dados ou na interpretação dos resultados, sendo todo o delineamento experimental, as decisões metodológicas e a análise crítica de natureza autoral (Brasil, 2026). Entre as ferramentas utilizadas destacam-se modelos de linguagem baseados em inteligência artificial, como o ChatGPT (Openai, 2022), bem como recursos de busca assistida *Deep Search* (Google, 2024), empregados para apoio à localização de artigos acadêmicos.

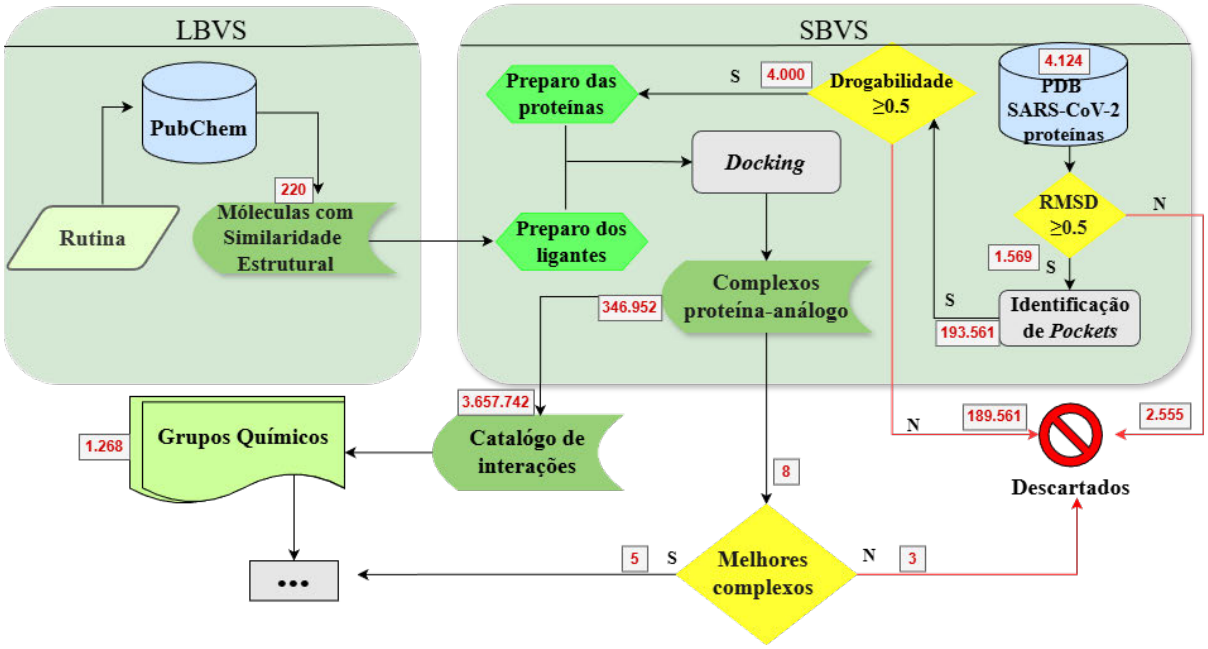
O *prompt* utilizado para fins de revisão linguística, organização textual e adequação ao registro acadêmico, sem modificação do conteúdo científico, dados, resultados ou interpretações, foi: “Revisar o texto a seguir, mantendo integralmente o científico original,

aprimorando apenas a clareza, coesão e adequação à linguagem acadêmica". Dessa forma, assegura-se que a utilização dessas ferramentas ocorreu de maneira ética, transparente e em conformidade com os princípios de integridade científica, não comprometendo a autoria intelectual nem a responsabilidade dos pesquisadores sobre o conteúdo apresentado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na etapa de SBVS, foram obtidas 4.124 estruturas tridimensionais das proteínas do SARS-CoV-2 no PDB, que em seguida foram submetidas a uma comparação por RMSD, sendo eliminadas 2.555 com RMSD menor que 0,5 angstroms e que se apresentavam excessivamente semelhantes, resultando em 1569 estruturas .pdbqt (Fluxograma 4).

Fluxograma 4: Resultados quantitativos da metodologia híbrida LBVS e SBVS.



Representação do fluxo metodológico híbrido (LBVS e SBVS), destacando as etapas de triagem de virtual, com os respectivos valores quantitativos obtidos em cada fase.
Fonte: Autor/ Draw.io Diagrams.

As 1569 estruturas foram submetidas ao *fpocket*, que identificou 193.561 *pockets.* Destes, apenas aqueles com *druggability score* igual ou superior a 0,5 foram mantidos, totalizando 4.000 *pockets* elegíveis para o processo de *docking*, enquanto 189.561 foram descartados.

Na etapa LBVS, foram identificadas no banco de dados PubChem 220 moléculas com similaridade estrutural à rutina, as quais foram preparadas e submetidas ao processo de *docking* contra aos 4.000 *pockets,* gerando 346.952 complexos. Foram catalogadas 3.657.742 interações utilizando o PLIP, sendo avaliados 8 complexos, dos quais 3 foram descartados (8FI9-*pocket* 106 por corresponder a um anticorpo e não representar um alvo viral funcional; e 7DZY-*pocket* 196 e 7DZX-*pocket* 153 por apresentarem parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis além de *scores* de afinidade inferiores no processo de triagem no Rankadmet),

sendo assim 5 sítios de ligações considerados para análises subsequentes. Esses 5 melhores sítios de ligação (Tabela 2) possibilitaram a identificação de 1.268 grupos químicos envolvidos nas interações entre proteína e ligante, os quais serviram de base para a busca no Pharmit e prospecção de 174.359 moléculas.

Tabela 2: Resultados relacionados a avaliação dos 5 melhores sítios de ligação.

SÍTIOS DE LIGAÇÃO	ALVO	ΔG kcal/mol	QUANTIDADE DE GRUPOS QUÍMICOS	QUANTIDADE DE MOLÉCULAS EM SDF	QUANTIDADE DE MELHORES MOLÉCULAS
8SDG-*Pocket* 66	CC25.43 + *Spike*	-12,4	188	2.861	1.302
8FEZ-*Pocket* 228	*Spike*	-11,8	1	12.168	4.402
8H3E-*Pocket* 2	*Spike*	-11,8	53	4.055	1.527
8H3E-*Pocket* 3	*Spike*	-11,8	22	22.101	7.068
8DRU-*Pocket* 1	NSP7 e NSP8	-12	1.004	133.174	53.613
TOTAL			**1.268**	**174.359**	**67.912**

Da esquerda para direita, a primeira coluna representa os sítios de ligação utilizados para busca, proteína-alvo, ΔG dos sítios de ligação, quantidade de grupos químicos obtidos através do PLIP, quantidade de moléculas retornadas do Pharmit e quantidade de melhores moléculas selecionadas em comparação com os fármacos emergenciais.
Fonte: Rankadmet e Autor.

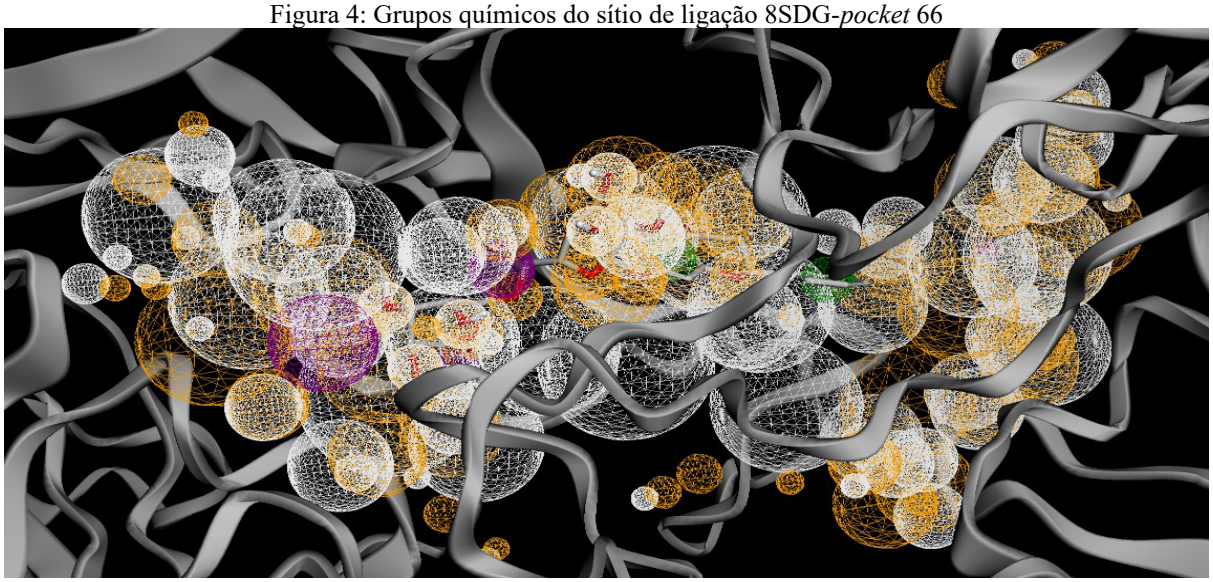
As 174.359 moléculas em formato .sdf foram avaliadas no ADMET-AI, a fim de estabelecer o perfil ADMET e os potenciais riscos toxicológicos associados. Os resultados obtidos foram submetidos ao Rankadmet, que realizou a etapa de ranqueamento, subdividindo os resultados em: Ranqueamento Geral e Ranqueamento das 50 Melhores Moléculas. Essa etapa foi conduzida de forma recursiva para cada complexo analisado e para cada grupo químico. Entre as 174.359 moléculas avaliadas, foram identificadas 67.912 moléculas com perfil ADMET superior aos fármacos emergenciais investigados no nosso trabalho.

Com base nos resultados da (Tabela 2), cada complexo foi analisado, tendo as interações com as respectivas moléculas caracterizadas, bem como, o perfil ADMET comparado com os fármacos emergenciais.

5.1 Sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66

No sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66, correspondente a *Spike* em interação com o anticorpo CC25.43, foram identificadas por meio do software PLIP 147 interações químicas, as quais formaram 188 grupos químicos que serviram como base para a busca farmacofórica realizada no Pharmit, em dez bancos de dados, possibilitando a análise de um total de 2.861 moléculas (Figura 4).

Figura 4: Grupos químicos do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66



Tipos de interações químicas identificadas no sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66. Aceptores de hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de hidrogênio (Branco). Íons Negativos (Vermelho). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerada pelo autor usando o Pharmit.

Dentre o total de moléculas analisadas, 1.302 apresentaram *score* dos parâmetros farmacocinéticos superior ao dos fármacos emergenciais utilizados, conforme o ranqueamento obtido. Entre essas, destacaram-se dois arranjos de grupos químicos (Figura 5) que permitiram a identificação das três moléculas mais promissoras destacadas para o sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.

Figura 5: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66



a) Grupos químicos das moléculas PubChem-44547198 e PubChem-58529387. b) Grupo químico da molécula PubChem-70314279. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Doadores de Hidrogênio (Branca); Hidrofóbicas (Verde). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerada pelo autor usando o Pharmit.

Os 188 grupos químicos auxiliaram na busca farmacofórica realizada no Pharmit, seguida da minimização de energia via *docking*. Esse processo permitiu a identificação de

conformações energeticamente favoráveis (as mais negativas), passando as 2.861 moléculas resultantes da busca para posterior avaliação farmacocinética *in silico*.

5.1.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais

As 2.861 moléculas foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*, cujos resultados foram organizados pelo Rankadmet em duas planilhas: Geral e 50 Melhores. A seleção baseou-se na planilha das 50 melhores, a partir da qual foram inicialmente destacadas nove moléculas com melhor perfil ADMET e, posteriormente, selecionadas em vermelho três para estudo aprofundado (Tabela 3).

Tabela 3: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66

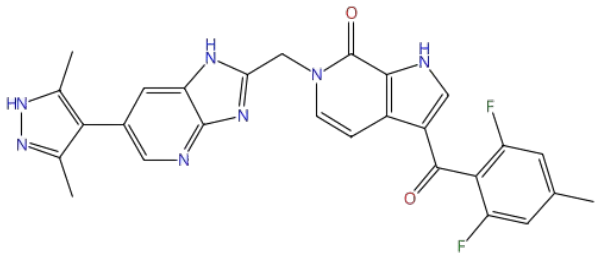
ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
PubChem-22347260	-12	0,038	0,25	0,563	0,5	0,25	0,167	0,25
PubChem-22346669	-11,6	0,038	0,25	0,563	0,5	0,25	0,167	0,278
PubChem-22347190	-11,8	0,039	0,188	0,563	0,5	0,25	0,167	0,222
PubChem-71513145	-12,1	0,04	0,188	0,563	0,667	0,313	0,167	0,278
PubChem-44547198	-14,1	0,041	0,375	0,625	0,5	0,25	0,333	0,222
PubChem-70314279	-12,6	0,045	0,188	0,5	0,5	0,25	0,5	0,25
PubChem-58529387	-12,9	0,046	0,25	0,563	0,667	0,313	0,167	0,278
PubChem-146385672	-11,4	0,046	0,188	0,5	0,5	0,25	0,167	0,167
PubChem-22347068	-11,6	0,046	0,25	0,5	0,5	0,125	0,167	0,222
Colchicina	-9,2	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167
Baracitinibe	-10	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139
Paxlovid	-8,9	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028
Hidroxicloroquina	-8,5	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25
Dexametasona	-8,4	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139
Cloroquina	-8,5	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222
Monulpiravir	-8,4	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194
Remdesivir	-10	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167
Anankira	-9,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083
Rutina	-10,6	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111
Fluvoxamina	-7,9	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139
Nitazoxanide	-8,6	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444

ID da Molécula: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (laranja); Últimas seis colunas: *score* do rankadmet agrupando as 49 propriedades retornadas pelo ADMET-AI. Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis. As três melhores moléculas selecionadas para análises estão destacadas em vermelho.
Fonte: Rankadmet

Entre as moléculas com melhores perfis farmacocinéticos, destacam-se na Tabela 3 a PubChem-44547198, PubChem-70314279 e a PubChem-58529387. A molécula PubChem-44547198 (Figura 6) apresentou o melhor ΔG (-14,1) e baixa probabilidade de induzir toxicidade. Destacou-se por exibir também ótimos parâmetros em todas as propriedades ADMET quando comparadas individualmente com os fármacos emergenciais,

tendo baixa chance de afetar negativamente a saúde humana visto que possuem parâmetros baixos e intermediários de toxicidade e efeitos adversos.

Figura 6: Molécula PubChem-44547198

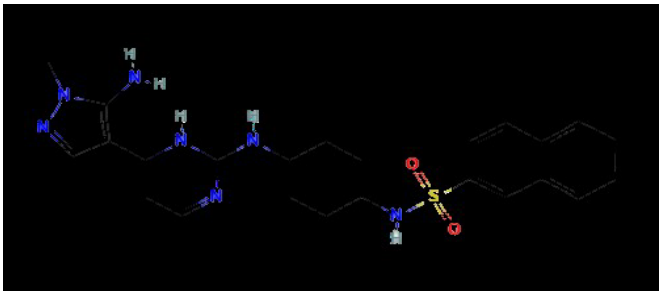


Fonte: Scifinder- CAS: 120157-15-0

A molécula PubChem-44547198 (Figura 6), identificada como *3-(2,6-difluoro-4-methylbenzoyl)-6-[[6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1H-pyrrolo[2,3-c] pyridin-7-one*, CAS:1201597-15-0, está envolvida na preparação de derivados de pirrolo[2,3-c]piridina como agentes inibidores da p38 quinase (p38 MAPK), sendo descrita como potencial agente terapêutico no tratamento de condições inflamatórias, como asma, artrite reumatoide, espondilite reumatoide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas; articulações inflamadas, eczema, psoríase ou outras condições inflamatórias da pele, como queimaduras solares; condições inflamatórias oculares, incluindo conjuntivite, febre, dor e outras condições associadas à inflamações ocasionadas por infecções virais (MERCK & INC *et al*., 2009).

A molécula PubChem-70314279 (Figura 7) destacou-se por apresentar baixa probabilidade de desencadear processos adversos à saúde. Demonstrou desempenho especialmente favorável em relação à Regra de *Lipinski*, bem como nos parâmetros relacionados à sensibilização da pele, carcinogenicidade, mutagenicidade, toxicidade respiratória, além de propriedades físico-químicas, metabolismo e perfil toxicológico geral.

Figura 7: Molécula PubChem-70314279

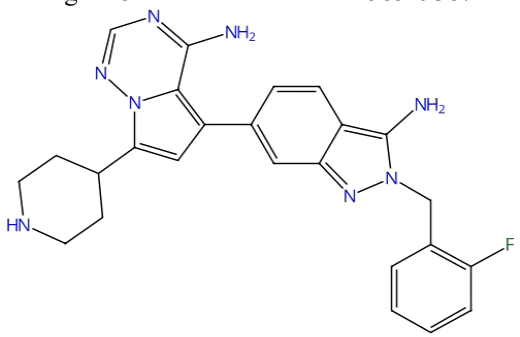


Fonte: PubChem

Denominada como *N-[4-[[6-(5-amino-1-methylpyrazol-4-yl)-1,2-dihydropyrimidin-2-yl]amino]cyclohexyl]naphthalene-2-sulfonamide*, (Figura 7), não possui código CAS, está associada a compostos de 4-pirimidina-5-amino-pirazol farmacologicamente aceitáveis, descritos como moduladores das quinases N-terminais c-Jun (JNKs), com potencial terapêutico na redução do limiar de glicose para a secreção de insulina, além de possível aplicação no tratamento de diabetes tipo 2, obesidade e modulação da resposta inflamatória (Chen *et al*., 2007).

Por fim, a molécula PubChem-58529387 (Figura 8) apresentou baixa toxicidade associada ao *clearence* hepático e à sensibilização da pele, além de padrões intermediários de carcinogenicidade e mutagenicidade. Demonstrou características favoráveis relacionadas à Regra de *Lipinski,* bem como propriedades físico-químicas, excreção e toxicidade.

Figura 8: Molécula PubChem-58529387



Fonte: Scifinder- CAS: 937049-50-8

Identificada como *5-[3-amino-2-(2-fluorobenzyl)-2H-indazol-6-yl]-7-piperidin-4-ylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine*, (Figura 8), código CAS: 937049-50-8 a molécula está envolvida na preparação de pirrolotriazinilaminas e atua como inibidora do Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1R), da quinase IGF1R antitumoral e da quinase IGF1R para doença hiperproliferativa. Este receptor desempenha papel fundamental no crescimento neonatal e pós-natal, além de estar associado a processos de transformação celular e na cooperação com oncogenes. Contudo, a atividade inadequada do IGF-1R tem sido associada à resistência às terapias antitumorais devido à sua capacidade de regular a sobrevivência celular (O'Connor *et al*., 2013).

Diante disso, a inibição de sua atividade tem sido descrita como estratégia promissora para sensibilização tumoral a terapias pró-apoptóticas (*in vitro e in vivo*), por meio de abordagens como inibidores de pequenas moléculas, anticorpos monoclonais, receptores dominantes-negativos e estratégias baseadas em siRNA e antisense. Dessa forma, a inibição

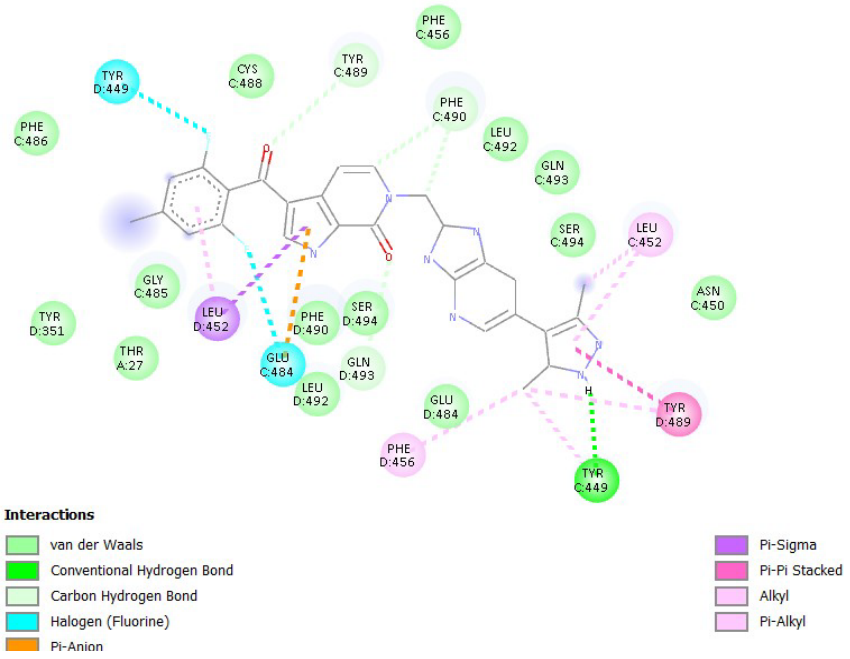
da sinalização através do IGF-1R representa uma estratégia terapêutica altamente atraente e promissora para o tratamento de uma ampla gama de doenças humanas caracterizadas por hiperproliferação e inflamatórias (O'Connor *et al*., 2013).

Em análise comparativa, as três moléculas selecionadas apresentaram resultados superiores em relação aos fármacos emergenciais utilizados no manejo da Covid-19. No que se refere ao ΔG, as moléculas PubChem-44547198 (-14,1), PubChem-70314279 (-12,6) e PubChem-58529387 (-12,9) superaram significativamente os valores obtidos para todos os fármacos emergenciais, que variaram entre -10,6 e -7,9 kcal/mol, indicando interações mais estáveis com as proteínas do SARS-CoV-2. Quanto ao perfil ADMET, as moléculas candidatas demonstraram vantagens competitivas pelo baixo índice de alertas críticos de segurança farmacológica, demonstrando parâmetros majoritariamente baixos ou nulos para mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade respiratória. Embora apresentem algumas limitações quanto à toxicidade hepática e baixa absorção intestinal, estas ainda se mostram superiores quando comparadas aos perfis de toxicidade dos fármacos emergenciais de referência, os quais apresentam índices desfavoráveis de toxicidade quanto a DILI (Lesão hepática induzida por drogas), mutagenicidade, cardiotoxicidade e nos parâmetros de excreção. Tais achados reforçam que estas moléculas também apresentam potencial a serem candidatos a fármacos quando observadas a sua afinidade de ligação, viabilidade de síntese e perfis farmacocinéticos.

5.1.2 Validação das interações do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66

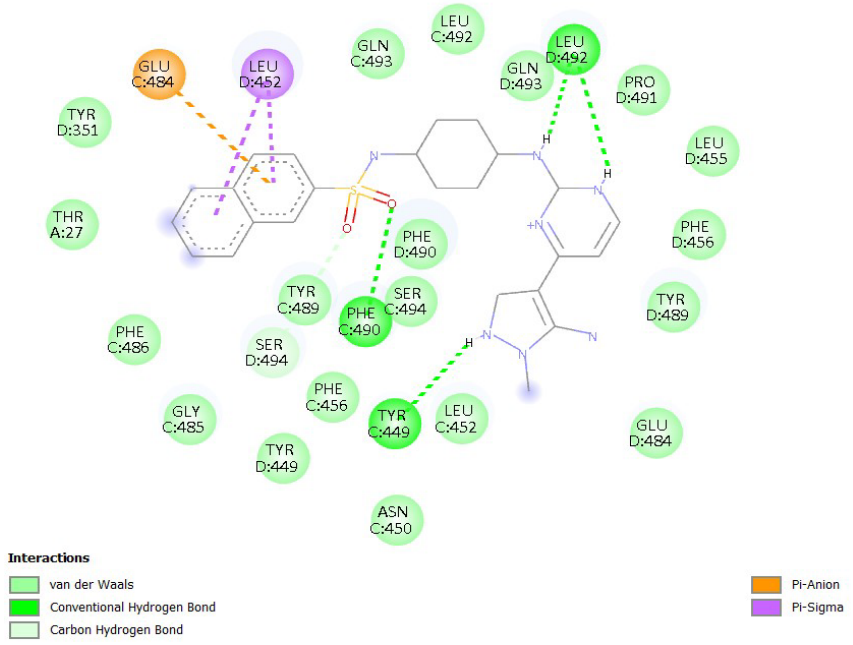
As moléculas PubChem-44547198 (Figura 9), PubChem-70314279 (Figura 10) e a PubChem-58529387 (Figura 11), que apresentaram os melhores ΔG (-14.1, -12.6, -12.9 kcal/mol respectivamente), foram selecionadas para análise e caracterização de interações. O sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66 foi unificado no software PyMOL e, posteriormente, analisado no Discovery Studio Visualizer, permitindo o mapeamento dos resíduos de aminoácidos envolvidos e a geração de diagramas de interação 2D.

Figura 9: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-44547198



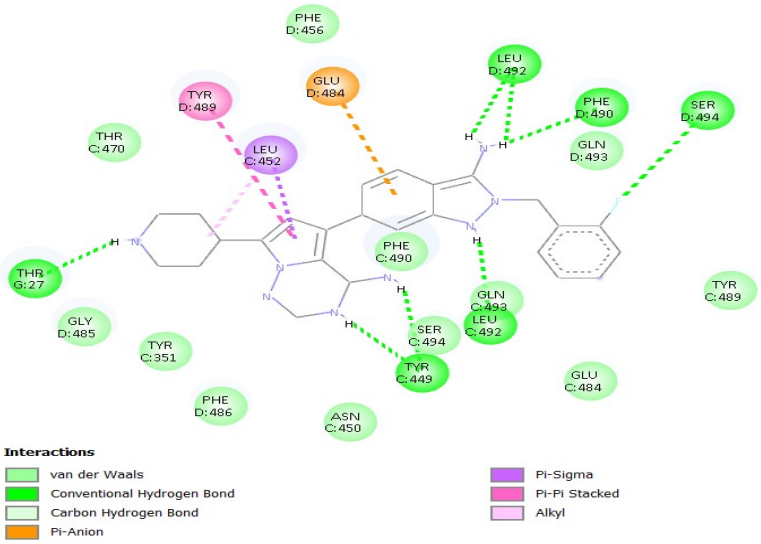
Fonte: BIOVIA, 2025

Figura 10: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-70314279



Fonte: BIOVIA, 2025

Figura 11: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-58529387



Fonte: BIOVIA, 2025.

Os resíduos de aminoácidos encontrados foram compilados na Tabela 4, proporcionando uma visualização comparativa ampliada das interações observadas nas três moléculas destacadas em relação àquelas descritas na literatura, permitindo subsidiar a análise funcional das respectivas interações moleculares.

Tabela 4: Comparação e análise das interações do sítio de ligação 8SDG-*pocket* 66.

RESÍDUOS	**PubChem 44547198** (-14,1)	**PubChem 70314279** (-12,6)	**PubChem 585293887** (-12,9)	***Withanolide F.*** (-10,8)	**Amentoflavona + Paritaprevir** (-8,5)	**ACE2-Dev-PepI** (-64,9)	**ACE2-Dev-PepII** (-112,8)	**ACE2-Dev-PepIII** (-84,6)	**ACE2-Dev-PepIV** (-113,9)
TYR449	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**				**X**
LEU452	**X**	**X**		**X**	**X**				
PHE456	**X**		**X**	**X**		**X**	**X**	**X**	
GLU484	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		**X**		
GLY485	**X**	**X**		**X**	**X**				**X**
TYR489	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
PHE490	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		**X**		**X**
LEU492	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		**X**		
GLN493	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		**X**	**X**	**X**
SER494	**X**			**X**					

Comparação feita considerando os resíduos que interagem com as moléculas encontradas no estudo. As moléculas do nosso estudo destacadas como mais promissoras (azul). Compostos descritos na literatura (Vermelho, Amarelo e Verde). A alternância de cores nas colunas indicam a ocorrência de interações em comum com as moléculas da coluna em azul previamente descritas.
Fonte: Autor.

Withanolide F.: para a molécula *Withanolide F* (Chinnadurai *et al*., 2023), observou-se a capacidade de ligação ao RBD da proteína *Spike,* por meio de interações com os resíduos de aminoácidos descritos na Tabela 4. Essas interações são relatadas como relevantes para a estabilização da ligação e sugerem um potencial competitivo com o receptor ACE2,

contribuindo para o bloqueio da interação entre o RBD e o receptor, o que pode impedir a entrada viral na célula hospedeira.

Na análise comparativa realizada, verificou-se que a molécula PubChem-44547198 interage com os mesmos resíduos descritos para o complexo *Withanolide F*-RBD. Entre essas interações, foram identificadas ligações de hidrogênio envolvendo os resíduos Phe490, Gln493, Ser494, interações hidrofóbicas com Tyr489 e a formação de pontes de água mediadas por Glu484, Tyr489, Phe490, Gln493 e Ser494 as quais contribuem para estabilização desse complexo (Chinnadurai *et al*., 2023). Adicionalmente, as três moléculas (Tabela 4: azul), por apresentarem interações semelhantes com esses resíduos, permitem sustentar a hipótese de propriedades funcionais análogas às deste fitoconstituinte, destacando-se que a PubChem-44547198 apresentou um ΔG superior (-14,1 kcal/mol) quando comparado ao do *Withanolide F* (-10,8 kcal/mol).

Amentoflavona+Paritaprevir: conforme estudos *in silico* através de simulações computacionais de Miroshnychenko; Shestopalova (2021) a molécula Amentoflavona, mostrou resultados promissores com a combinação dos fármacos para hepatite C (Paritaprevir), demonstrando potencial atividade antiviral contra SARS-CoV-2. Nesse contexto, foi sugerido um efeito sinérgico entre os compostos, uma vez que eles poderiam atuar em diferentes pontos do ciclo viral, combinando a inibição da protease viral (paritaprevir) com o bloqueio da replicação viral e da entrada do vírus na célula (Amentoflavona). Adicionalmente, a amentoflavona tem sido descrita como um inibidor eficaz da principal protease do SARS-CoV-2, apresentando valor de IC50 = 8,3 μM (Ryu *et al*., 2010), além de ser um bioflavonoide encontrado em diversas plantas, como *Ginkgo biloba* e *Hypericum perforatum*, com propriedades antioxidantes, antivirais e anti-inflamatórias (Yu *et al*., 2017), reforçando o interesse científico por esse complexo como candidato em estratégias antivirais.

A análise comparativa demonstrou que as moléculas PubChem-44547198, PubChem-70314279 e PubChem-58529387 (Tabela 4: azul) apresentaram um padrão de interação molecular semelhante ao descrito para o complexo Paritaprevir/Amentoflavona, conforme reportado Miroshnychenko; Shestopalova, 2021. Foram observadas interações com resíduos relevantes do domínio RBD da proteína *Spike*, incluindo Tyr449, Phe490, Leu452, Tyr489, Leu492, Glu484, Gly485, sendo a estabilização dos complexos atribuída principalmente a ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas. As interações hidrofóbicas

envolveram os resíduos Tyr489, Phe490 e Glu484, enquanto as ligações de hidrogênio foram observadas com o resíduo Gln493.

A semelhança entre o perfil de interação das três moléculas (Tabela 4: azul) e o complexo descrito na literatura permite inferir que estas possam desempenhar funções semelhantes às reportadas para os compostos relatados por Miroshnychenko; Shestopalova (2021) (Tabela 4: amarelo), sugerindo seu potencial como composto de interesse para interferir em etapas críticas do ciclo viral. Ainda assim, tais evidências são restritas ao contexto *in silico*, o que indica a necessidade de validação experimental em estudos futuros.

ACE2-Dev-PepI/II/III/IV: considerando a análise das três moléculas (Tabela 4: azul), o estudo *in silico* de Souza *et al*. (2021) por meio de acoplamento molecular, simulações dinâmicas e bioquímica quântica revelaram e discutiram o uso de peptídeos derivados da enzima conversora de angiotensina 2 como uma abordagem terapêutica para o bloqueio da infecção pelo SARS-CoV-2, com foco específico na interferência da interação entre o domínio RBD da *Spike* e o receptor ACE2. Segundo esses autores, os peptídeos derivados de ACE2 demonstraram resultados promissores, uma vez que as análises computacionais indicaram ausência de potencial tóxico, alérgico ou hemolítico, o que os torna opções terapêuticas mais seguras em comparação com outros tratamentos. Além disso, a estabilidade no ambiente intestinal foi testada, sugerindo a viabilidade de administração por via oral.

Na análise comparativa realizada neste estudo, observou-se que as interações dos quatro peptídios (ACE2-Dev-PepI a ACE2-Dev-PepIV) em complexo com o RBD da *Spike* apresentaram elevada similaridade com os resíduos de aminoácidos envolvidos nas interações das três moléculas deste estudo. As interações do complexo S-RBD/ACE2-Dev-PepI envolveram os resíduos Tyr489 e Phr456 (interações hidrofóbicas), além de Tyr489 em ligações de hidrogênio. Estas interações são fundamentais, pois o resíduo Tyr489 foi identificado como o principal colaborador individual para a energia de interação no complexo, promovendo alterações na topologia nativa do RBD. No complexo S-RBD/ACE2-Dev-PepII, foram observadas interações hidrofóbicas com os resíduos Glu484, Leu492, Gln493, Phe490 e Phe456, Tyr489 onde essas interações tornam-se relevantes especialmente com o resíduo Glu484. A sua contribuição resulta em uma energia de interação total (-112,8 kcal/mol), conferindo ao peptídio um alto potencial de inibição de entrada viral (Souza *et al*., 2021).

Para o complexo S-RBD/ACE2-Dev-PepIII, foram identificadas interações hidrofóbicas com Tyr489 e Phe456, além de ligações de hidrogênio com Gln493, onde tais

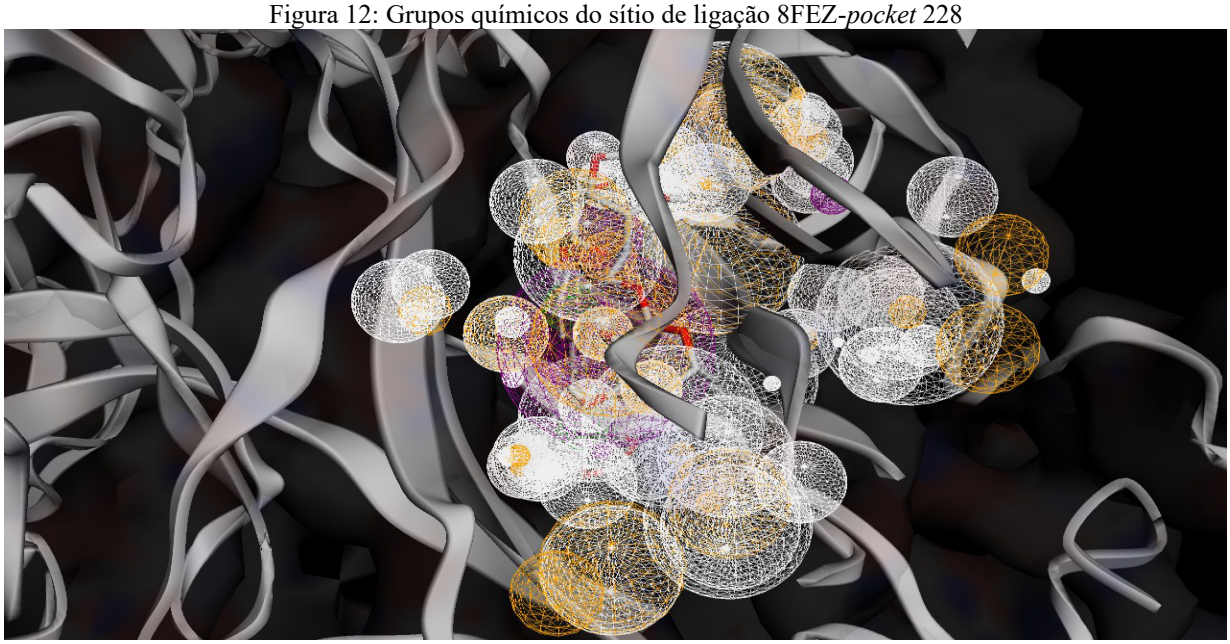
interações atuam como âncoras que induzem um encaixe incorreto entre o vírus e o receptor ACE2 humano, impedindo o reconhecimento celular necessário para a infecção. Já o complexo S-RBD/ACE2-Dev-PepIV apresentou interações envolvendo os resíduos Tyr449, Gln493, Tyr449, Phe490, Gly485. A relevância deste conjunto manifesta-se pela maior afinidade de ligação entre todos os peptídeos testados (-113,9 kcal/mol), o que bloqueia fisicamente o sítio de ligação e reduz a replicação viral (Souza *et al*., 2021).

A similaridade entre os resíduos de interação observados nos quatro peptídios derivados de ACE2 (Tabela 4: verde) e aqueles identificados para as moléculas PubChem-44547198, PubChem-70314279 e PubChem-58529387 corrobora o potencial de atuação em sítios relevantes do RBD. Essa convergência de alvos sugere que as referidas moléculas (Tabela 4: azul) podem mimetizar o padrão de reconhecimento do receptor nativo, exercendo uma possível interferência na interação *Spike*-ACE2.

5.2 Sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228

Para o sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228, correspondente à *Spike* estabilizada em pré-fusão, foram identificadas por meio do software PLIP 86 interações químicas (Figura 12), as quais definiram apenas um grupo químico que serviu como base para a busca farmacofórica realizada no Pharmit, possibilitando a análise de um total de 12.168 moléculas.

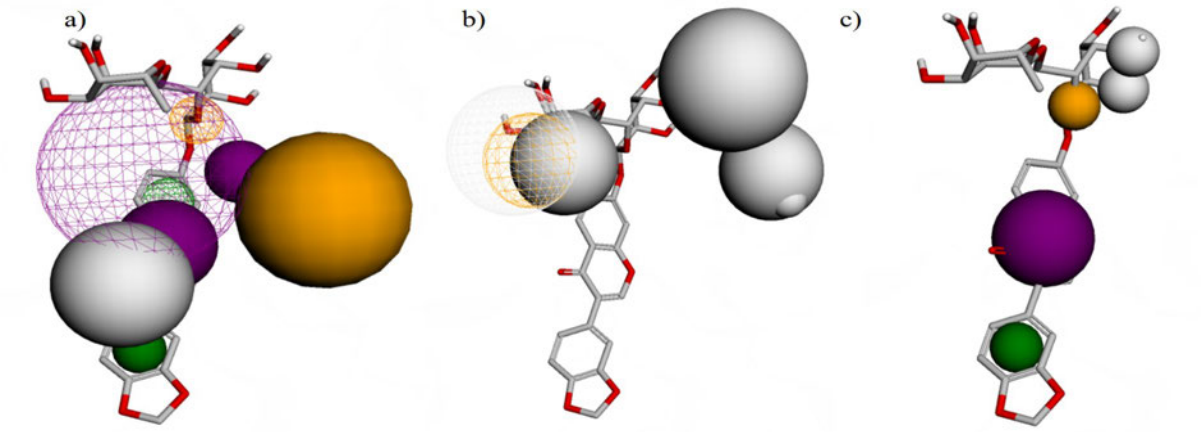
Figura 12: Grupos químicos do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228



Tipos de interações químicas identificadas no sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228. Aceptores de hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de hidrogênio (Branco). Íons Negativos (Vermelho). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Dentre as 12.168 moléculas analisadas, 4.402 apresentaram *score* dos parâmetros farmacocinéticos superior aos fármacos emergenciais comparados, conforme o ranqueamento obtido. Entre essas, destacaram-se três arranjos do grupo químico que permitiram a identificação das três moléculas mais promissoras destacadas para o sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228 (Figura 13).

Figura 13: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228



a) Grupos químicos da molécula CHEMBL-3684358; b) Grupos químicos da molécula PubChem-1182782888; c) Grupos químicos da molécula PubChem-117674117. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de hidrogênio (Branco). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Esse grupo químico auxiliou na busca farmacofórica realizada no Pharmit, seguida da minimização de energia via *docking,* permitindo a identificação de conformações energeticamente favoráveis (as mais negativas), passando as 12.168 moléculas resultantes da busca para posterior avaliação farmacocinética *in silico*.

5.2.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais

As 12.168 moléculas analisadas foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*, cujos resultados foram organizados pelo Rankadmet em duas planilhas: Geral e 50 Melhores. A seleção subsidiou-se na planilha das 50 Melhores, onde inicialmente foram triadas nove moléculas que apresentaram os *scores* mais negativos e perfis ADMET promissores e, em seguida três moléculas CHEMBL-3684358, PubChem-118272888 e PubChem-117674117 foram selecionadas para um estudo detalhado (Tabela 5).

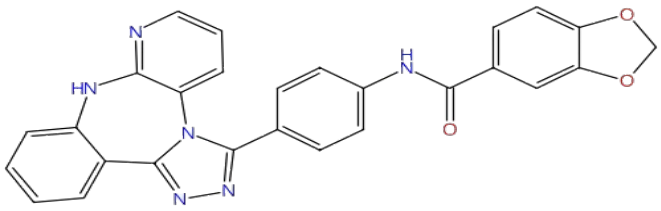
Tabela 5: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228

ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
CSSS03546809442	-10,8	0,04	0,25	0,625	0,667	0,25	0,333	0,278
Z4898059645	-10,5	0,04	0,25	0,625	0,667	0,25	0,333	0,278
PubChem-117832166	-10,4	0,04	0,313	0,625	0,667	0,5	0	0,194
PubChem-117832093	-10,9	0,041	0,375	0,625	0,5	0,5	0,167	0,194
CHEMBL3684358	-11.5	0,043	0,313	0,688	0,833	0,375	0,333	0,278
PubChem-118272888	-11,6	0,044	0,25	0,688	0,667	0,25	0,333	0,25
PubChem-117674117	-11,4	0,044	0,313	0,625	0,833	0,563	0	0,222
PubChem-76284734	-9,8	0,044	0,188	0,688	0,5	0,375	0,333	0,194
PubChem-118493835	-10	0,045	0,25	0,563	0,5	0,375	0,333	0,167
Colchicina	-6,9	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167
Baracitinibe	-8,4	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139
Paxlovid	-7,2	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028
Hidroxicloroquina	-7,9	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25
Dexametasona	-7,3	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139
Cloroquina	-7,9	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222
Monulpiravir	-7	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194
Remdesivir	-8,8	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167
Anankira	-7,6	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083
Rutina	-10,2	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444

ID da Molécula: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (laranja); Últimas seis colunas: score do rankadmet agrupando as 49 propriedades retornadas pelo ADMET-AI. Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis. As três melhores moléculas selecionadas para análises estão destacadas em vermelho.
Fonte: Rankadmet

A molécula CHEMBL-3684358 (Figura 14), com ΔG de (-11,5 kcal/mol) apresentou parâmetros gerais de toxicidade mais favoráveis em comparação com os fármacos emergenciais. Parâmetros intermediários foram observados nas propriedades físico-químicas, absorção, metabolismo, excreção, assim como relacionados a mutagenicidade e respiração mitocondrial. Embora a análise tenha indicado propriedades de distribuição e o parâmetro de DILI como desfavoráveis do ponto de vista toxicológico, tais riscos mostraram-se inferiores aos observados nos fármacos de referência.

Figura 14: Molécula CHEMBL-3684358



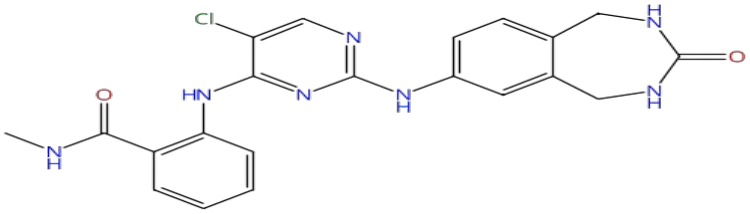
Fonte: Scifinder – CAS: 1338241-65-8

A molécula (Figura 14), identificada como *1,3-Benzodioxole-5-carboxamide, N-[4-(9H-pyrido[2,3-b]-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-3-yl)phenyl],* CAS:1338241-65-8, é descrita na preparação de derivados de benzo-pirido-triazolo-cazepínicos que atuam como inibidores de quinase serina/treonina (AKT), sendo útil para o tratamento de distúrbios proliferativos e neoplasias (Ali *et al.,* 2011). As proteínas AKT desempenham funções fundamentais na regulação de diversos processos celulares, como a proliferação celular, sobrevivência, metabolismo e angiogênese, operando inclusive na via de sinalização (mTOR), responsável pelo controle da formação do complexo do fator de iniciação da tradução eucariótica 4F (eIF4E), uma vez que tal via responde a fatores de crescimento e citocinas, sendo sua desregulação associada a diversas neoplasias e distúrbios de crescimento tecidual excessivo, como a síndrome de Proteus e de Cowden 6, além de cânceres de mama, colorretal e de ovário (Medicine, 2025).

Nesse sentido, a CHEMBL-3684358 pode apresentar elevado potencial terapêutico, pois sua atividade biológica incide diretamente sobre a (AKT), que é um ponto central de patologias críticas. Além disso, a atividade biológica desta molécula (Figura 14) sobre a sinalização de citocinas oferece um efeito anti-inflamatório estratégico para mitigar a tempestade de citocinas e os danos teciduais associados às diversas doenças como ocorre na Covid-19.

A avaliação farmacocinética da molécula PubChem-118272888 (Figura 15), apresentou o ΔG de (-11,4 kcal/mol) entre os candidatos apresentados, o que associado a sua avaliação farmacocinética favorável, justifica sua seleção entre as mais promissoras do complexo II. Embora haja a presença de pontos de toxicidade ligados a DILI, a molécula demonstrou baixo risco para propriedades de absorção, distribuição, excreção, bem como para mutagenicidade, carcinogenicidade e respiração mitocondrial fortalecendo a favorabilidade de resultados alinhados a propriedades físico-químicas, metabolismo, toxicidade e regras de *Lipinski.*

Figura 15: Molécula PubChem-118272888



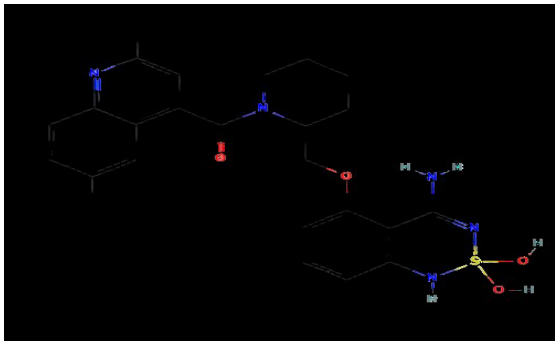
Fonte: Scifinder – CAS: 1022965-43-0

Denominada como *Benzamide, 2-[[5-chloro-2-[(2,3,4,5-tetrahydro-3-oxo-1H-2,4-benzodiazepin-7-yl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-N-methyl*, CAS: 1022965-43-0 está envolvida na preparação de derivados bicíclicos fundidos de 2,4-diaminopirimidina como inibidores da ALK e da c-Met quinase para o tratamento de distúrbios proliferativos e inflamatórios. A ALK é uma proteína essencial na comunicação celular e no desenvolvimento de funções normais do sistema nervoso, porém, quando mutada atua como oncogene conduzindo a neoplasias como o neuroblastoma pediátrico, linfomas de célula B e certos cânceres de pulmão (Ahmed *et al.,* 2008). Paralelamente, a c-Met quinase é um receptor pertencente à família MET (gene transformador MNNG HOS) que responde ao fator de crescimento de hepatócitos (HGF), regula processos de regeneração e embriogênese sob controle do p53. Contudo, sua ativação anormal pode promover o desenvolvimento e a progressão de múltiplos tipos de carcinomas, como o de fígado, pulmão, cólon, mama, pâncreas, ovário, próstata e estômago, além de cânceres do sistema nervoso, como o glioblastoma (Zhang *et al.,* 2018).

Considerando que a molécula PubChem-118272888 (Figura 15) possui um ΔG de -11,4 kcal/mol superior ao dos fármacos emergenciais utilizados na Covid-19, observa-se um alto potencial de afinidade de ligação com os alvos estudados. Além do mais, sua atuação no processo inflamatório, justifica a viabilidade de uso da molécula devido sua capacidade de atuar como um agente imunomodulador, oferecer uma estratégia terapêutica viável para diversas patologias proliferativas quanto para distúrbios inflamatórios.

A molécula PubChem-117674117 (Figura 16), apresentou ΔG de (-11,6 kcal/mol) sendo considerado o mais negativo e mais favorável referente a análise do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228.

Figura 16: Molécula PubChem-117674117



Fonte: PubChem

A molécula PubChem-117674117 destacou-se quando comparadas aos fármacos emergenciais por apresentar propriedades favoráveis de excreção e toxicidade, assim como as regras de *Lipinski* e mutagenicidade. Também foram analisados parâmetros considerados intermediários quanto as propriedades físico-químicas, absorção, metabolismo e respiração mitocondrial. Parâmetros desfavoráveis também foram analisados, especialmente relacionados a DILI e à propriedade de distribuição, entretanto, tais aspectos não inviabilizam a continuidade no processo de triagem, uma vez que, ainda assim, os resultados são mais favoráveis quando comparado aos fármacos emergenciais. Esta molécula (Figura 16), identificada como *[2-[(4-amino-2,2-dihydroxy-1H-2lambda4,1,3-benzothiadiazin-5-yl)oxymethyl]piperidin-1-yl]-(2,6-dimethylquinolin-4-yl)methanone,* não possui código CAS*,* está envolvida com a patente do modificador do sabor doce, sendo capaz de modular o sabor doce das composições, podendo atuar sobre o receptor quimiossensorial. Diante disso, sua atuação como um modulador quimiossensorial emerge de forma estratégica, uma vez que tais receptores, além de atuarem no paladar, encontram-se expressos no epitélio respiratório e desempenham papel na resposta imune inata e na depuração mucociliar apresentando-se como estratégia terapêutica no manejo de patologias virais (Tchdjian *et al.,* 2020).

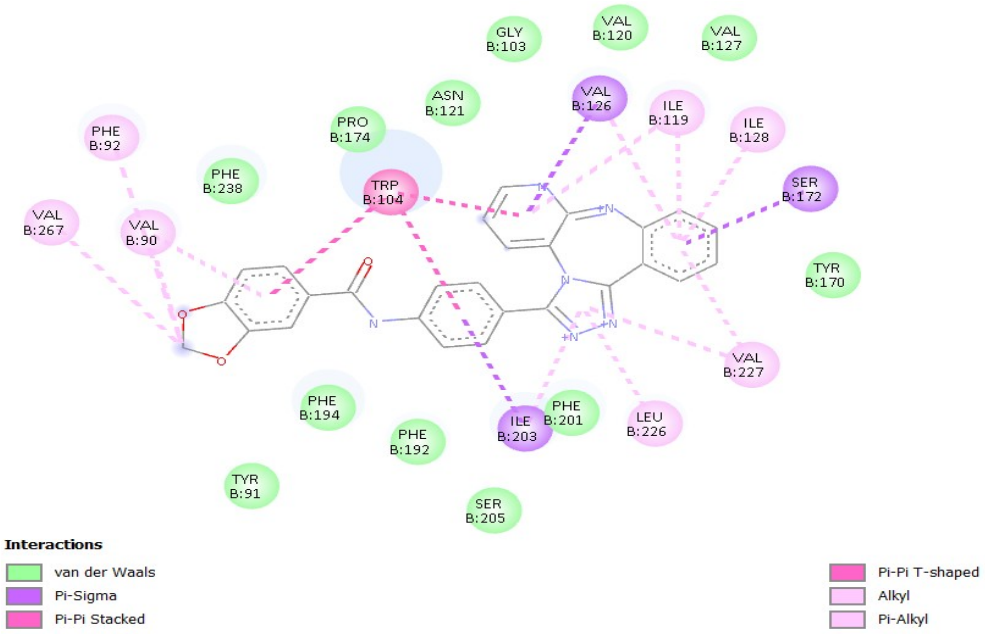
Em análise comparativa, as moléculas selecionadas CHEMBL-3684358, PubChem-118272888 e PubChem-117674117 demonstraram desempenho superior aos fármacos emergenciais. No que se refere ao ΔG, apresentaram valores significativamente melhores entre -11,4 a -11,6 kcal/mol quando comparados aos fármacos de referência -6,9 a 10,2 kcal/mol, indicando interações mais estáveis com o alvo. Quanto ao perfil farmacocinético, as candidatas superaram os fármacos de referência por apresentarem menores índices para mutagenicidade, toxicidade respiratória e perfis de excreção mais eficientes. Embora todas possuam limitações relativas à DILI, esses pontos negativos são menos severos do que os riscos de cardiotoxicidade e prejuízos aos parâmetros de excreção observados nos fármacos emergenciais. Nesse contexto, as análises *in silico* sugerem que as moléculas analisadas apresentam-se como potenciais candidatos a fármacos mediante avaliação farmacocinética.

5.2.2 Validação das interações do sítio de ligação 8FEZ-*pocket 228*

As moléculas CHEMBL-3684358 (Figura 17), PubChem-118272888 (Figura 18) e a PubChem-117674117 (Figura 19) que apresentaram ΔG de (-11.5, -11.6 e -11.4 kcal/mol)

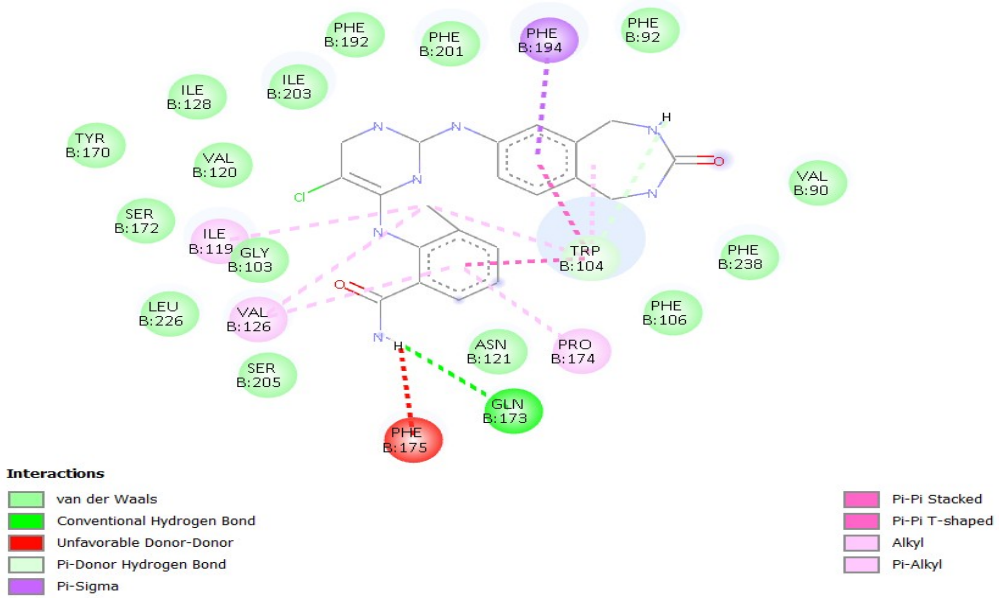
respectivamente, foram selecionadas para análise da caracterização de interações. O sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228 foi unificado no software PyMOL e, posteriormente, analisado no Discovery Studio Visualizer, permitindo o mapeamento dos resíduos de aminoácidos envolvidos e a geração de diagramas de interação 2D.

Figura 17: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-3684358



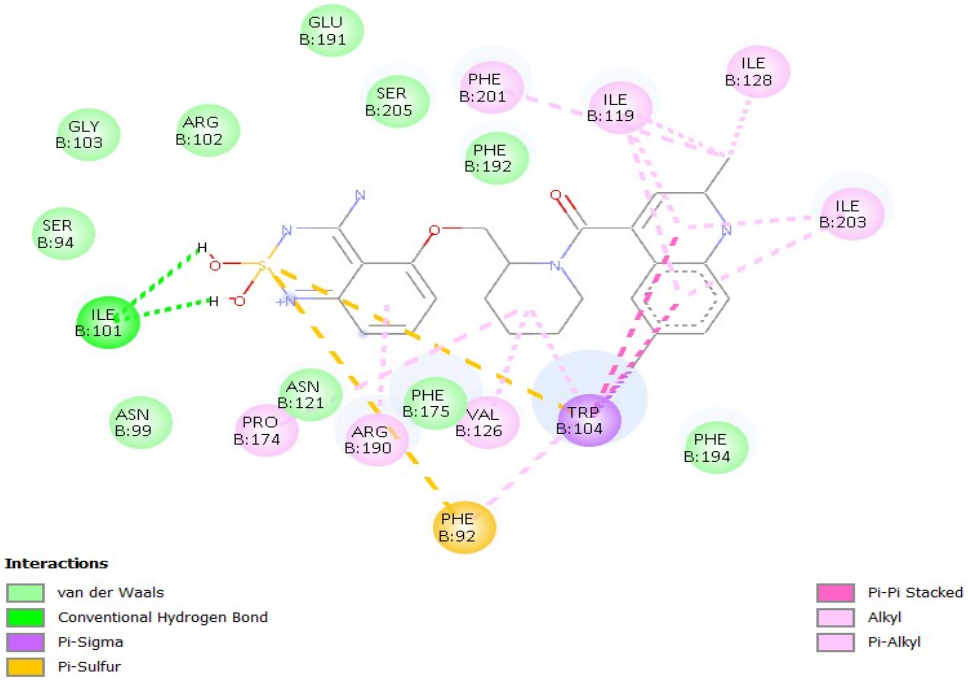
Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 18: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-118272888



Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 19: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-117674117



Fonte: BIOVIA, 2025.

Os resíduos de aminoácidos encontrados foram compilados na Tabela 6, proporcionando uma visualização comparativa ampliada das interações observadas nas três moléculas destacadas em relação àquelas descritas na literatura, permitindo subsidiar a análise funcional das respectivas interações moleculares.

Tabela 6: Comparação e análise das interações do sítio de ligação 8FEZ-*pocket* 228.

RESÍDUOS	**CHEMBL 3684358** (-11,5)	**PubChem 117674117** (-11,6)	**PubChem 118272888** (-11,4)	***Artemisia annua* (Artemisinina)** (-10,5)	**Paritaprevir** (-15,2)
VAL90	**X**		**X**		
PHE92	**X**	**X**	**X**		
ILE101		**X**			
TRP104	**X**	**X**	**X**	**X**	
ILE119	**X**	**X**	**X**	**X**	
ASN121	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
VAL126	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
ILE128	**X**	**X**	**X**	**X**	
TYR170	**X**		**X**	**X**	**X**
SER172	**X**		**X**		
GLN173			**X**		**X**
PRO174		**X**	**X**		
PHE175		**X**	**X**		**X**
ARG190		**X**			**X**
ILE192	**X**	**X**	**X**	**X**	
ILE194	**X**	**X**		**X**	
PHE194		**X**	**X**		

RESÍDUOS	CHEMBL 3684358 (-11,5)	PubChem 117674117 (-11,6)	PubChem 118272888 (-11,4)	*Artemisia annua* (Artemisinina) (-10,5)	Paritaprevir (-15,2)
PHE201		X	X		
ILE203	X	X	X	X	
SER205	X		X	X	
LEU226	X			X	X
VAL227	X			X	X
VAL267	X				

Comparação feita considerando os resíduos que interagem com as moléculas encontradas no estudo. As moléculas do nosso estudo destacadas como mais promissoras (azul). Compostos descritos na literatura (Amarelo e Verde). A alternância de cores nas colunas indicam a ocorrência de interações em comum com as moléculas da coluna em azul previamente descritas.
Fonte: Autor.

Artemisinina: a relevância de plantas medicinais tradicionais como fontes promissoras de compostos bioativos com potencial antiviral são amplamente investigadas no meio científico. Nesse cenário, a *Artemisia annua* (Qinghao) destaca-se em função de seu principal metabólito, a artemisinina cujo uso já é amplamente consolidado no tratamento da malária. Os resultados apresentados indicam que, além de sua aplicação clássica na malária, a artemisinina demonstra capacidade de interação molecular com componentes-chave associados à infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo as glicoproteínas *Spike*, a variante B.1.351, Protease Serina Transmembranar 2 (TMPRSS2), neutrapilina-1 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), sugerindo um possível mecanismo inibitório causando interferência na entrada de viral no hospedeiro (Rolta *et al*., 2021).

A análise comparativa com dados da literatura revelou que a molécula CHEMBL-3684358, PubChem-117674117 e PubChem-118272888 compartilham um conjunto expressivo de resíduos de interação com a artemisinina, predominantemente por meio de interações hidrofóbicas envolvendo Ile119, Val126, Ile128, Phe192, Phe194, Ile203, Leu226, Trp104, Tyr170 e Val227. Observou-se através de simulação de dinâmica molecular, que a artemisinina apresenta uma interação mais estável com a *Spike*. Adicionalmente, a análise seguiu os critérios da Regra de *Lipinski*, auxiliando na verificação do potencial composto em se assemelhar a um fármaco, demonstrando não ser cancerígeno e apresentar uma energia de ligação favorável de -10,5 kcal/mol. Essas interações contribuem para estabilidade conformacional do complexo Artemisinina/*Spike*, constituindo fatores importantes para comprovar a ação inibitória da artemisinina contra a infecção do SARS-CoV-2. Além disso, foram observadas interações por hidrogênio e pontes de água com Asn121 e Ser205 (Rolta *et al*., 2021).

Considerando a funcionalidade da Artemisinina especialmente na conformação aberta da *Spike*, sustenta-se a hipótese de que as três moléculas selecionadas apresentem propriedades funcionais análogas. Essa inferência se fundamenta na convergência dos resíduos e, notadamente, na superioridade das energias de ligação obtidas (-11.4, -11.5 e -11.6 kcal/mol) em relação a Artemisinina (-10,5 kcal/mol), destacando-se a molécula CHEMBL-3684358 que apresentou o mesmo perfil de interação com os resíduos de aminoácidos da (Tabela 6: amarelo). Portanto, tal diferencial sugere que os novos candidatos possam formar complexos ainda mais estáveis com o alvo, potencializando a eficácia da interferência no ciclo viral.

Paritaprevir: no âmbito do reposicionamento de fármacos, o interesse crescente por antivirais utilizados no tratamento da Hepatite C, conforme evidenciados por Thakur *et al.* (2022), fundamenta-se em seus amplos efeitos terapêuticos. Foram analisados dez fármacos (Paritaprevir, Elbasvir Daclatasvir, Ácido glicirrízico Glecaprevir, Pibrentasvir, Voxilaprevir, Telaprevir, Letermorvir, Grazoprevir), porém segundo as análises *in silico*, o Paritaprevir destacou-se por apresentar maior afinidade de ligação (-15,2 kcal/mol), o que, aliado ao seu uso clínico estabelecido e à eficácia em terapias combinadas, sugere um potencial inibitório relevante contra a proteína *Spike*.

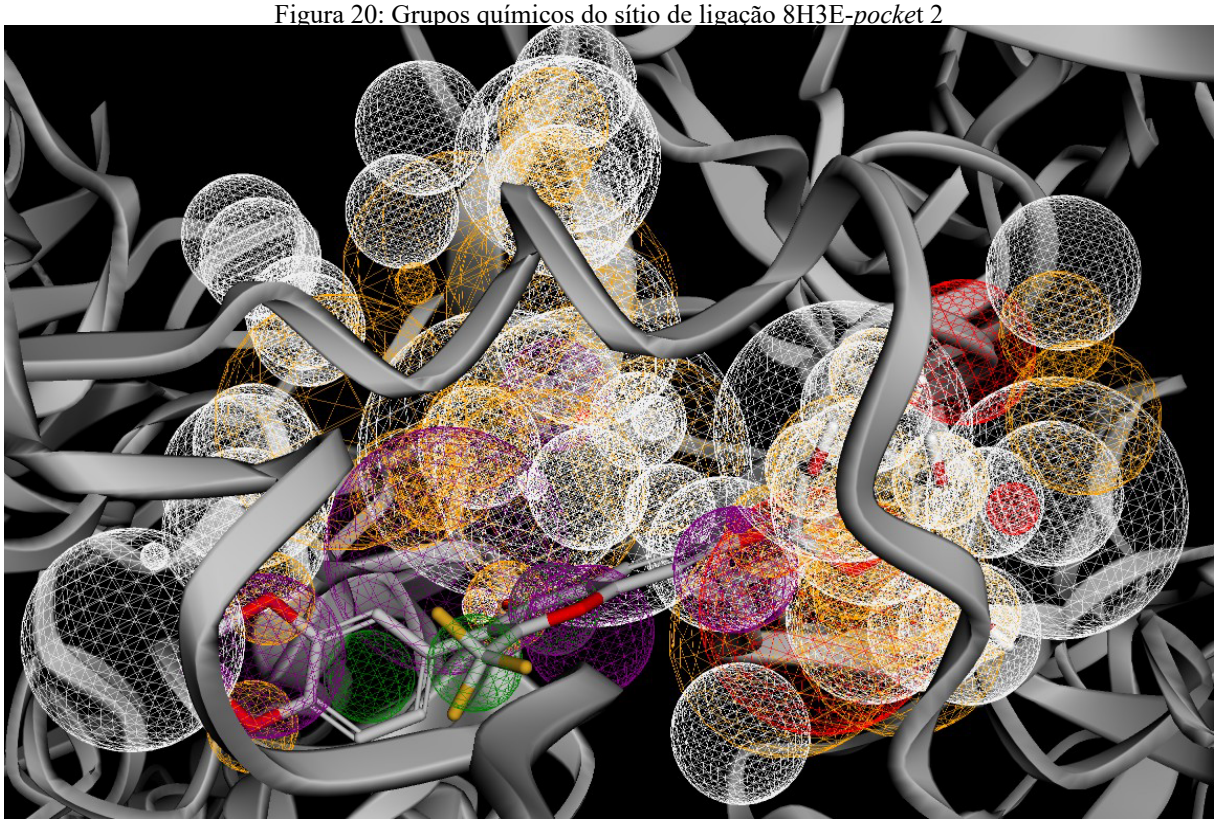
De acordo com a análise comparativa envolvendo as três moléculas (Tabela 6: azul) verificou-se a ocorrência de interações semelhantes com os resíduos Asn121, Arg190, Phe175, Val126 e Tyr170, incluindo ligações de hidrogênio convencional, alquil, Pi-Pi empilhado e Aquil/Pi-Alquil. A diversidade dessas interações indica um padrão de ligação que pode contribuir significativamente para a estabilidade do complexo e, consequentemente, para a potencial inibição da proteína analisada. A repetição desses resíduos Trp104, Val126, Ile119, Ile128, Ile203, Asn121, Tyr170, em diferentes análises sugere a existência de regiões preferenciais de interação no sítio de ligação, reforçando a hipótese de um efeito inibitório sobre a glicoproteína *Spike,* quando comparado às demais moléculas supracitadas nessa análise.

A convergência de resíduos revela que, embora o Paritaprevir apresente ΔG mais expressivo nesta análise (-15,2 kcal/mol), a qualidade das interações estabelecidas entre as três moléculas (Tabela 6: azul) demonstram que esses novos candidatos possuem potencial funcional análogo ao medicamento descrito na literatura, qualificando-os como promissores para futuros experimentos que levem ao desenvolvimento de novos fármacos.

5.3 Sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2

No sítio de ligação 8H3E-*pocket 2*, correspondente à *Spike*, foram identificadas por meio do software PLIP 85 interações (Figura 20), as quais formaram 53 grupos químicos que serviram como base para a busca farmacofórica realizada no Pharmit, possibilitando a análise de um total de 4.055 moléculas.

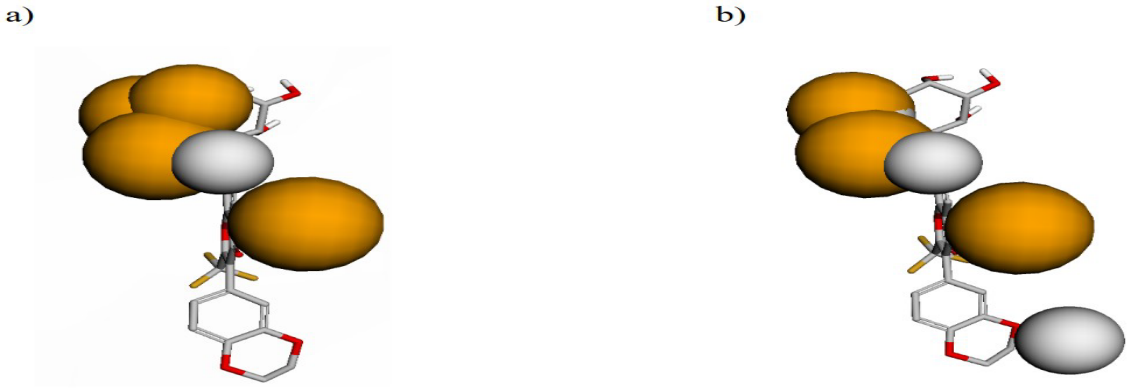
Figura 20: Grupos químicos do sítio de ligação 8H3E-*pocke*t 2



Tipos de interações químicas identificadas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de Hidrogênio (Branco). Íons Negativos (Vermelho). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Dentre o total de moléculas analisadas, 1.527 apresentaram *score* dos parâmetros farmacocinéticos superior ao dos fármacos emergenciais utilizados, conforme o ranqueamento obtido. Entre essas melhores moléculas ranqueadas, dois arranjos de grupos químicos (Figura 21) os quais evidenciaram as três moléculas de maior destaque no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2.

Figura 21: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2



a) Grupos químicos das moléculas CHEMBL-2347569 e CHEMBL-2348247; b) Grupos químicos da molécula PubChem-68303446. Aceptores de hidrogênio (Laranja); Doadores de Hidrogênio (Branca). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca
Fonte: Gerada pelo autor usando o Pharmit.

Os 53 grupos químicos auxiliaram na busca farmacofórica realizada no Pharmit, seguida da minimização de energia via *docking*, que permitiu a identificação de conformações energeticamente favoráveis (as mais negativas), passando as 4.055 moléculas para posterior avaliação farmacocinética *in silico*.

5.3.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais

As 4.055 moléculas do complexo III foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*, cujos resultados gerados pelo Rankadmet, foram organizados em duas planilhas: Geral e 50 Melhores. A análise foi concentrada nas 50 Melhores moléculas que apresentaram resultados superiores aos fármacos emergenciais, sendo nove selecionadas para apresentação em tabela. Destas, as moléculas CHEMBL-2347569, CHEMBL-2348247 e PubChem-68303446 foram destacadas para serem analisadas com maior profundidade quanto à viabilidade farmacológica e ao perfil de segurança (Tabela 7).

Tabela 7: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2

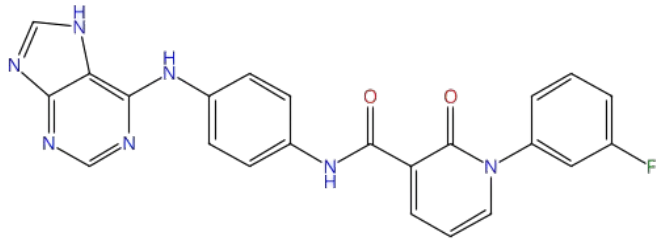
ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
CHEMBL4110891	-11,9	0,041	0,25	0,5	0,5	0,313	0,333	0,194
CHEMBL2347569	-12,4	0,044	0,25	0,688	0,5	0,313	0,167	0,278
PubChem-153694167	-11,8	0,046	0,188	0,563	0,667	0,375	0,167	0,194
CHEMBL2348247	-12,6	0,046	0,25	0,688	0,5	0,313	0,167	0,278
PubChem-68303446	-12	0,048	0,25	0,625	0,5	0,25	0	0,278
CHEMBL4114812	-11	0,048	0,25	0,563	0,5	0,313	0,167	0,222
CHEMBL3975402	-10,9	0,053	0,063	0,5	0,667	0,188	0,167	0,139

ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
PubChem-130243870	-10,1	0,054	0,063	0,5	0,5	0,313	0,167	0,194
ZINC000020755886	-10,5	0,054	0,125	0,438	0,667	0,25	0,333	0,194
Colchicina	-7,1	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167
Baracitinibe	-9,3	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139
Paxlovid	-7,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028
Hidroxicloroquina	-7,7	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25
Dexametasona	-8,2	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139
Cloroquina	-8	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222
Monulpiravir	-8	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194
Remdesivir	-7,9	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167
Anankira	-7,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083
Rutina	-7,3	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444

ID da Molécula: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (laranja); Últimas seis colunas: score do rankadmet agrupando as 49 propriedades retornadas pelo ADMET-AI. Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis. As três melhores moléculas selecionadas para análises estão destacadas em vermelho. Fonte: Rankadmet

A molécula CHEMBL-2347569 (Figura 22) apresentou ΔG de (-12,4 kcal/mol), superior ao dos fármacos emergenciais que variaram entre -7,1 kcal/mol e –9,3 kcal/mol, além de desempenho favorável quanto às propriedades físico-químicas, excreção, toxicidade, bem como para regra de *Lipinski e* sensibilização cutânea. Parâmetros intermediários foram observados nas propriedades de absorção, distribuição e metabolismo, assim como relacionados a *clearence* hepático, mutagenicidade, respiração mitocondrial e carcinogenicidade. Embora o parâmetro de DILI tenha sido considerado desfavorável sob o ponto de vista toxicológico, o risco associado mostrou-se inferior ao observado para os fármacos de referência.

Figura 22: Molécula CHEMBL-2347569



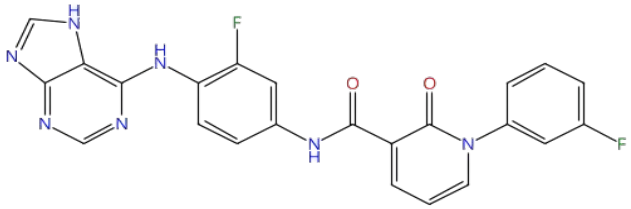
Fonte: Scifinder – CAS: 1428155-33-2

Identificada como *3-Pyridinecarboxamide, 1-(3-fluorophenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-N-[4-(9H-purin-6-ylamino)phenyl,*(Figura 22) CAS:1428155-33-2, atua como inibidor da subfamília TAM de tirosina quinase. Seu mecanismo de ação consiste na inibição do tipo II,

com interação tanto na região da dobradiça (*hinge region*) da quinase quanto na bolsa alostérica. A subfamília TAM é composta por três membros: Tyro3, fortemente expresso no sistema nervoso central; Axl, presente em vários tecidos do corpo; e MerTK, encontrado predominantemente em células hematopoiéticas e epitélios especializados. Esses receptores são ativados por proteínas dependentes de vitamina K e desempenham papéis importantes na sobrevivência e migração celular. Além disso, sua sinalização está ligada associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes, distrofias de retina e doenças proliferativas, como o câncer (Suárez *et al.,* 2013).

A molécula CHEMBL-2348247 (Figura 23), apresentou o *score* (-12,6 kcal/mol) entre os candidatos apresentados, o que associado a sua avaliação farmacocinética favorável, justifica sua seleção entre as mais promissoras do complexo III. Apesar da presença de parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis relacionados à Lesão hepática induzida por drogas (DILI) e à carcinogenicidade, a molécula demonstrou desempenho satisfatório quanto as propriedades físico-químicas, excreção, toxicidade e atendimento a Regra de *Lipinski*. Parâmetros intermediários de toxicidade foram observados propriedades de absorção, distribuição e metabolismo, assim como parâmetros de *clearence* hepático, respiração mitocondrial e mutagenicidade. Contudo, esses resultados não inviabilizam sua continuidade no processo de triagem, uma vez que permanecem superiores aos observados nos fármacos analisados.

Figura 23: Molécula CHEMBL-2348247



Fonte: Scifinder – CAS: 1428155-40-1

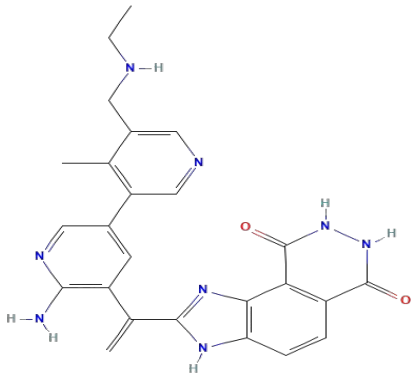
Denominada como *3-Pyridinecarboxamide, 1-(3-fluorophenyl)-N-[3-fluoro-4-(9H-purin-6-ylamino)phenyl]-1,2-dihydro-2-oxo,* CAS: 1428155-40-1, (Figura 23) é uma molécula análoga da CHEMBL-2347569 (Figura 22) compartilhando a mesma função de inibição da subfamília TAM da tirosina quinase. Essa convergência entre suas funcionalidades e superioridade de *scores* de afinidade (-12,4 e -12,6 kcal/mol) quando comparados com os fármacos emergenciais, oferecem vantagem estratégica uma vez que a sinalização TAM está ligada à regulação da resposta imune inata e à sobrevivência celular o que pode reduzir a

carga viral e também modular processos inflamatórios o que as qualifica como candidatos com potencial terapêutico para o desenvolvimento de medicamentos.

A avaliação da molécula PubChem-68303446 (Figura 24) apresentou perfil farmacocinético favorável quanto às propriedades físico-químicas, metabolismo, excreção, toxicidade, além de atender à Regra de *Lipinski* e aos parâmetros de sensibilização cutânea. Parâmetros intermediários foram observados nas propriedades de absorção e distribuição, bem como em relação à carcinogenicidade, mutagenicidade e *clearence* hepático. Como nas demais moléculas avaliadas, o parâmetro desfavorável de DILI manteve-se presente, contudo, esse fator não se configura como limitante para a exclusão da molécula, que permanece como um candidato promissor.

Identificada como *2-[1-[2-amino-5-[5-(ethylaminomethyl)-4-methylpyridin-3-yl]pyridin-3-yl]ethenyl]-7,8-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]phthalazine-6,9-dione,* a molécula está associada ao uso de compostos da classe IH-pyrazolo[3,4-£]pyridine, não possui CAS, (Figura 24), com aplicação terapêutica oncológica, especialmente no tratamento de cânceres de cólon, ovário, pâncreas, mama, fígado, próstata e hematológicos. Esse composto atua como um inibidor da via Wnt, antagonizando sua atividade e contribuindo para reversão ou controle de estados de crescimento celular aberrante, bem como para a correção de desordens genéticas decorrentes de mutações em componentes dessa via de sinalização (Patapoutian; Reichardt, 2000).

Figura 24: Molécula PubChem-68303446



Fonte: PubChem.

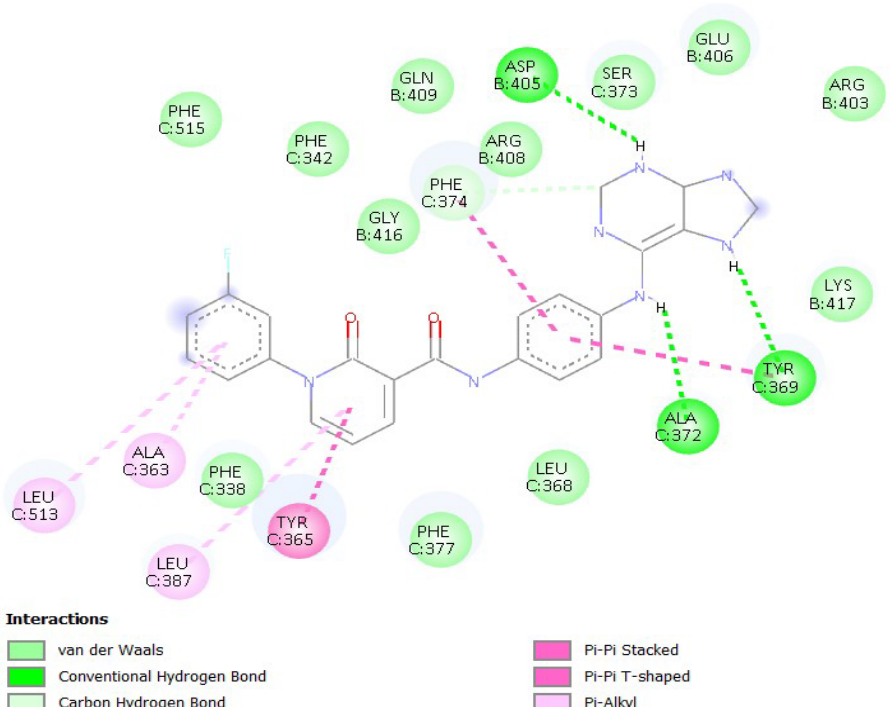
De modo geral, as análises *in silico* sugerem que as moléculas CHEMBL-2347569, CHEMBL-2348247 e a PubChem-68303446 apresentam potencial promissor para o desenvolvimento de novos fármacos, fundamentando-se em perfis farmacocinéticos

majoritariamente superiores (-12.4, -12.6 e -12 kcal/mol) quando comparados aos fármacos emergenciais (-7,1 a -9,3 kcal/mol). Essa viabilidade é reforçada pela relevância funcional de seus mecanismos antagonistas em condições inflamatórias e infecciosas, as quais oferecem uma estratégia terapêutica multifatorial promissora ao enfrentamento de várias doenças, podendo-se sugerir também para Covid-19, uma vez que é considerada uma doença multissistêmica revelando uma alternativa de alta qualidade frente ao enfrentamento da doença.

5.3.2 Validação das interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2

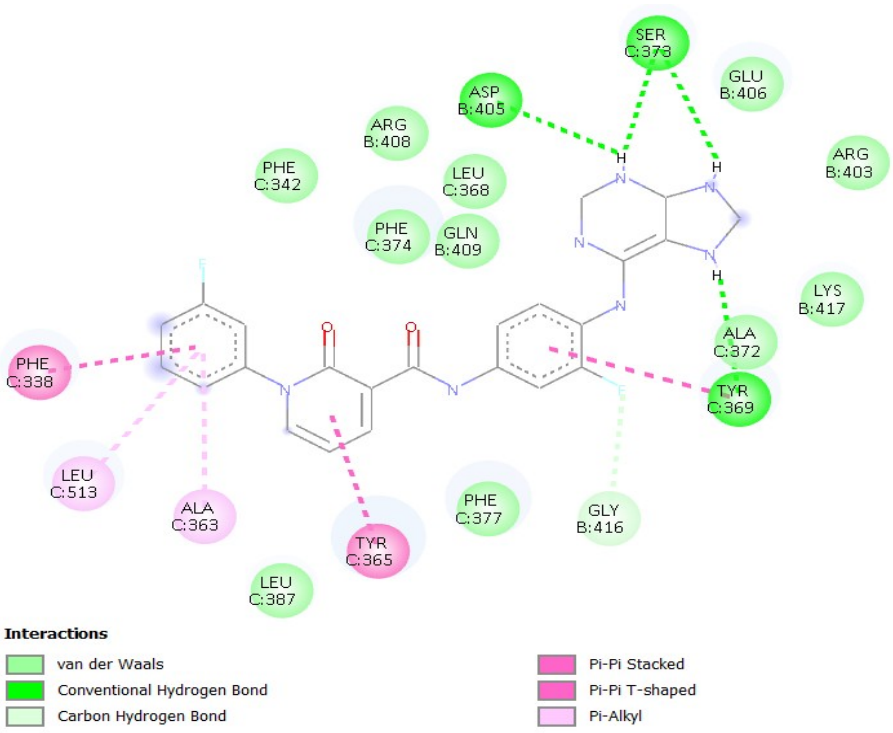
As moléculas CHEMBL-2347569 (Figura 25), CHEMBL-2348247 (Figura 26) e a PubChem-68303446 (Figura 27) que apresentaram seus respectivos ΔG (-12.4, -12.6 e -12 kcal/mol), foram selecionadas para análise e caracterização de interações. O sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2 foi unificado no software PyMOL e, posteriormente analisado no Discovery Studio Visualizer, permitindo o mapeamento dos resíduos de aminoácidos envolvidos e a geração de diagramas de interação 2D.

Figura 25: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-2347569



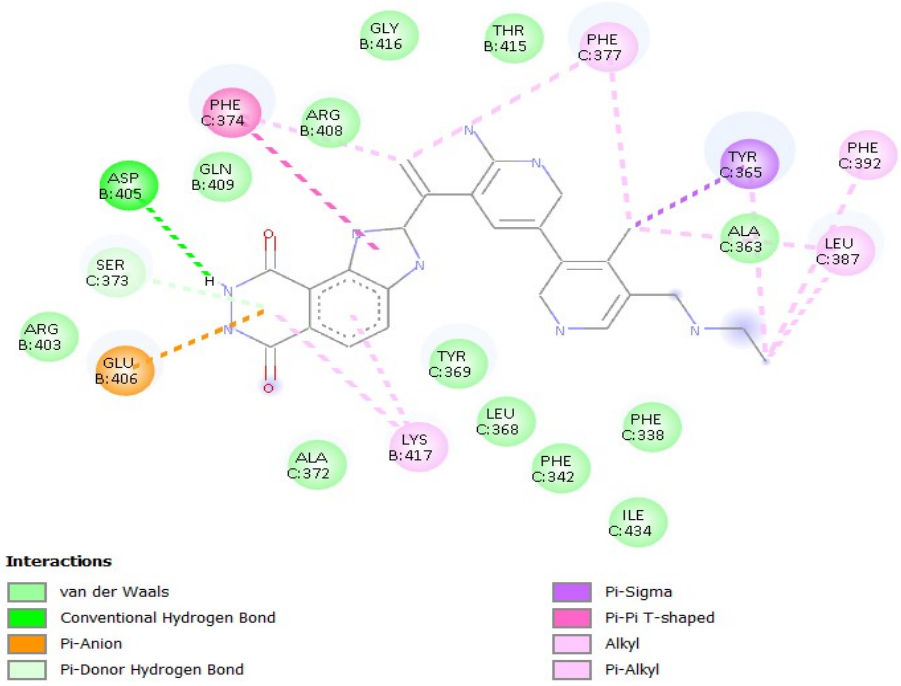
Fonte: BIOVIA, 2025

Figura 26: Diagrama de interação 2D da molécula CHEMBL-2348247



Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 27: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-68303446



Fonte: BIOVIA, 2025.

Os resíduos de aminoácidos encontrados foram compilados na Tabela 8, proporcionando uma visualização ampliada das interações observadas nas três moléculas destacadas em relação àquelas descritas na literatura, permitindo subsidiar a análise funcional das respectivas interações moleculares.

Tabela 8: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 2

RESÍDUOS	**CHEMBL 2347569** (-12,4)	**CHEMBL 2348247** (-12,6)	**PubChem 68303446** (-12)	**Amentoflavona** (-9,2)	***Agathisflavona*** (-8,8)	**Vitamina P** (-8,2)	***Daphnoretin*** (-8,0)
PHE338	**X**	**X**	**X**				
ALA363	**X**	**X**	**X**	**X**			
TYR365	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
TYR369	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		
ALA372	**X**	**X**	**X**		**X**		
SER373	**X**	**X**	**X**				
PHE374	**X**	**X**	**X**			**X**	
PHE377	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
LEU387	**X**	**X**	**X**	**X**			**X**
PHE392			**X**				**X**
ASP405	**X**	**X**	**X**				
GLU406	**X**	**X**	**X**				
GLY416	**X**	**X**	**X**				
LYS417		**X**	**X**				
LEU513	**X**	**X**					**X**

Comparação feita considerando os resíduos que interagem com as moléculas encontradas no estudo. As moléculas do nosso estudo destacadas como mais promissoras (azul). Compostos descritos na literatura (Amarelo). As cores em amarelo nas colunas indicam a ocorrência de interações em comum com aquelas moléculas da coluna em azul previamente descritas.
Fonte: Autor.

Amentoflavona, *Agathisflavona*, Vitamina P e *Daphnoretin*: A investigação das quatro moléculas (Tabela 8: amarelo), fundamentada no estudo de Minu *et al*. (2024), reforça mais uma vez a relevância de plantas medicinais tradicionais como fontes promissoras de compostos bioativos com potencial antiviral. Nesse contexto, a *Ruta Graveolens* destaca-se por apresentar pequenas moléculas naturais com potencial atividade inibitória sobre a proteína *Spike*, contribuindo para a prevenção da infecção viral. No processo de triagem virtual conduzido pelos autores, a Amentoflavona (CID: 5281600), *Agathisflavona* (CID: 5281599), Vitamina P (CID: 24832108) e *Daphnoretin* (CID: 5281406), presentes na *R. graveolens* emergiram como potenciais inibidores da proteína S por meio de simulações de acoplamento molecular, exibindo energias de ligação de −9.2, −8.8, −8.2 e −8.0 kcal/mol, respectivamente.

A análise *in silico* ADMET revelaram perfis farmacocinéticos e toxicológicos favoráveis, enquanto simulações de dinâmica molecular e cálculos *Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area* (MM-GBSA) confirmaram a estabilidade dos complexos formados. Ensaios *in vitro* demonstraram que extratos da arruda contendo esses compostos

apresentaram propriedades inibitórias potenciais contra o vírus, com um valor de IC50 de 1,299 mg/mL e um valor de concentração citotóxica (CC50) de 11,991 mg/mL, corroborando seu potencial como candidatos promissores para intervenções terapêuticas relacionadas à SARS-CoV-2 (Minu *et al*., 2024).

A análise comparativa revela que as moléculas CHEMBL-2347569 e CHEMBL-2348247 (Tabela 8: azul) compartilham o mesmo conjunto de interações observado para a Amentoflavona, incluindo interações π-π com os resíduos Tyr365, Tyr369, Phe377, bem como interações π-alquila foram observadas com os resíduos Ala363, Leu387. Para a *Agathisflavona*, foram identificadas duas ligações de hidrogênio convencionais com Tyr369 e Ala372, além de uma ligação carbono-hidrogênio com Tyr369. Múltiplas interações de empilhamento π-π envolvendo Tyr365, Tyr369 e Phe377 desempenharam papel relevante na estabilização do ligante dentro do bolso hidrofóbico da proteína (Minu *et al*., 2024).

No que tange à Vitamina P, a especificidade de sua ancoragem é conferida por duas ligações de hidrogênio convencionais com o resíduo Phe377, além de interações π-π empilhadas com o Tyr365 e Phe377, contribuindo para a ligação específica do ligante e para a estabilização no bolso hidrofóbico. A complexidade dessa interface é ampliada por interações π-π em configuração *T-shaped* com os resíduos Phe374 e Phe377 o que sugere uma alta complementaridade conformacional que favorece a estabilidade geral do complexo. Paralelamente, o *Daphnoretin*, apresenta uma interface de ligação multifacetada com a proteína *Spike* do SARS-CoV-2. Além da ligação carbono-hidrogênio com Tyr365, apresenta caráter hidrofóbico mediado por interações π-σ com Leu387, Leu513 e Cys432. Os conjuntos de resíduos Tyr365, Phe377, Phe392 e Leu513 reforçaram o caráter hidrofóbico de ligação também favorecendo a estabilidade do complexo. Por fim, a molécula PubChem-68303446 apresentou um perfil semelhante ao das moléculas anteriormente analisadas (Tabela 8: amarelo), com exceção da adição da interação com o resíduo Phe392 no caso do *Daphnoretin* e da ausência de interação com Leu513. (Minu *et al*., 2024).

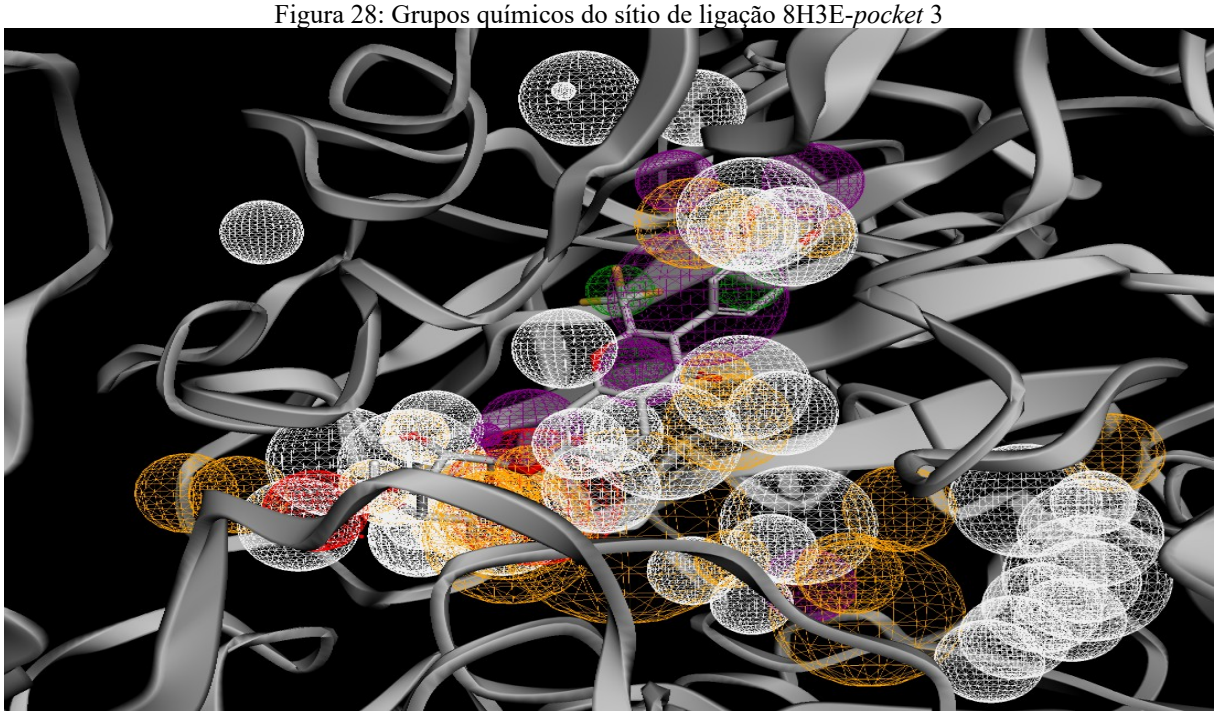
Em suma, a integração de dados experimentais e computacionais sugere que os compostos avaliados neste trabalho (Tabela 8: azul), embora estruturalmente distintos dos análogos da literatura (Tabela 8: amarelo), apresentam padrões de interação convergentes com a glicoproteína *Spike* e energias de ligação superiores (-12.4, 12.6 e 12.0 kcal/mol)

quando também comparadas, o que sugere que essas moléculas (Tabela 8: azul) possuam mecanismos moleculares semelhantes aos observados nas moléculas investigadas na literatura, sendo boas candidatas para pesquisa de desenvolvimento de fármacos.

5.4 Sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3

No sítio de ligação 8H3E-*pocket 3*, correspondente à *Spike*, foram identificados por meio do software PLIP 78 interações químicas, as quais formaram 22 grupos químicos que serviram como base para a busca farmacofórica realizada no Pharmit, possibilitando a análise de um total de 22.101 moléculas (Figura 28).

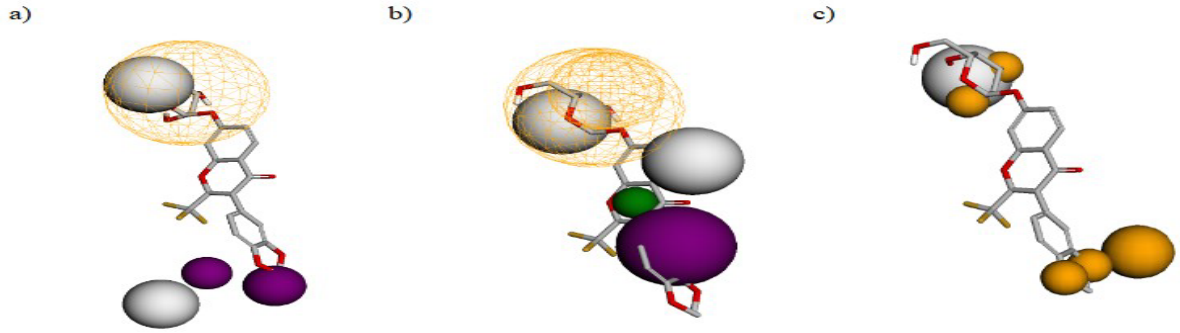
Figura 28: Grupos químicos do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3



Tipos de interações químicas identificadas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de Hidrogênio (Branco). Íons Negativos (Vermelho). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Dentre o total de moléculas analisadas, 7.068 apresentaram *score* dos parâmetros farmacocinéticos superior ao dos fármacos emergenciais conforme ranqueamento obtido. Entre essas, destacaram-se três arranjos de grupos químicos (Figura 29), que permitiram a identificação das três moléculas mais promissoras para o sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.

Figura 29: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3.



a) Grupos químicos da molécula PubChem-155203322; b) Grupos químicos da PubChem-122668673; c) Grupos químicos da molécula PubChem-156084696. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Doadores de Hidrogênio (Branco); Interações Hidrofóbicas (Verde); Interações Aromáticas (Roxo). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Os 22 grupos químicos auxiliaram na busca farmacofórica realizada no Pharmit, seguida da minimização de energia via *docking*. Esse processo permitiu a identificação de 22.101 moléculas que foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*.

5.4.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com fármacos emergenciais

As 22.101 moléculas foram submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*, cujos resultados foram organizados pelo Rankadmet em duas planilhas, sendo priorizada para análise a planilha das 50 melhores moléculas. No processo de triagem, foram identificadas 7.068 compostos com desempenho superior quando comparados aos fármacos emergenciais, sendo nove selecionados para apresentação em tabela, devido seus perfis farmacocinéticos promissores e três destacados para estudos mais aprofundados (Tabela 9).

Tabela 9: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3

ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
PubChem-145006650	-11,3	0,04	0,25	0,625	0,667	0,313	0,333	0,25
PubChem-90071661	-11,3	0,041	0,25	0,5	0,5	0,25	0,333	0,222
PubChem-44560681	-13,8	0,042	0,5	0,813	0,833	0,375	0,333	0,306
PubChem-156084696	-13,1	0,042	0,188	0,563	0,5	0,313	0,5	0,167
PubChem-122668673	-11,4	0,043	0,25	0,563	0,5	0,188	0,167	0,278
PubChem-155203322	-12,5	0,043	0,313	0,563	0,5	0,125	0,167	0,194
PubChem-135344710	-9,9	0,043	0,25	0,563	0,5	0,125	0	0,25
CHEMBL275724	-8,9	0,043	0,25	0,563	0,5	0,25	0,5	0,222
PubChem-138536851	-11,5	0,043	0,313	0,688	0,5	0,313	0,333	0,306
Colchicina	-7,2	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167
Baracitinibe	-9,3	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139
Paxlovid	-7,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028

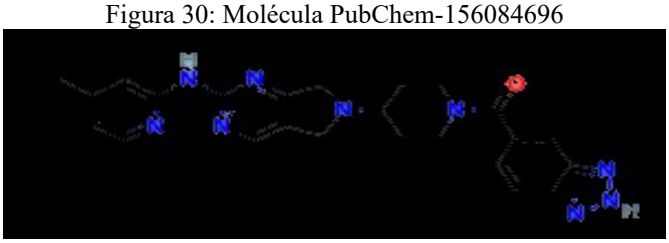
ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
Hidroxicloroquina	-7,7	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25
Dexametasona	-8,2	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139
Cloroquina	-7,9	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222
Monulpiravir	-8	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194
Remdesivir	-7,8	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167
Anankira	-7,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083
Rutina	-6,5	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444

ID da Molécula: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (laranja); Últimas seis colunas: score do rankadmet agrupando as 49 propriedades retornadas pelo ADMET-AI. Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis. As três melhores moléculas selecionadas para análises estão destacadas em vermelho. Fonte: Rankadmet

Os resultados obtidos na avaliação farmacocinética *in silico* evidenciam que as moléculas PubChem-156084696, PubChem-122668673, PubChem-155203322 da Tabela 9 se destacaram entre as moléculas analisadas, tanto em termos de afinidade de ligação quanto de desempenho nos parâmetros ADMET, quando comparadas aos fármacos emergenciais.

A molécula PubChem-156084696 (Figura 30) apresentou o melhor ΔG de (-13,1 kcal/mol), indicando maior afinidade da molécula com o alvo. Apresentou desempenho favorável quanto as propriedades físico-químicas e de toxicidade, bem como nos parâmetros da Regra de *Lipinski*, mutagenicidade, carcinogenicidade, sensibilidade cutânea e respiração mitocondrial. Apesar da presença de parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis associados à DILI e a *clearence* hepático, a molécula (Figura 30) apresentou desempenho intermediário nas propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção. Dessa forma, esses resultados não inviabilizam sua continuidade no processo de triagem, uma vez que permanecem superiores aos observados nos fármacos comparados.

Figura 30: Molécula PubChem-156084696



Fonte: PubChem

O composto identificado como *2H-benzotriazol-5-yl-[4-[2-[(4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-5,7-dihydropyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]piperidin-1-yl]methanone,* não possui código CAS, (Figura 30) atua como um inibidor da autotaxina também conhecida

como ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 2 (NPP2 ou ENPP2), uma proteína que pertence à família de enzimas ENPP. A autotaxina é a principal responsável pela conversão da lisofosfatidilcolina em ácido lisofosfatídico (LPA), um lipídio sinalizador que modula processos celulares fundamentais, como proliferação, sobrevivência e motilidade. Devido à implicação direta do eixo ATX-LPA na progressão de diversas condições patológicas, incluindo doenças fibróticas, inflamatórias, neurodegenerativas e processos de angiogênese anormal (Temal-Laib *et al.,* 2021), o uso da molécula (Figura 30) como bloqueio farmacológico desta via emerge como uma estratégia multialvo visto para interromper o ciclo inflamatório mediado por esse eixo sendo para o contexto do SARS-CoV-2 um fator importante no tratamento da doença.

A molécula PubChem-122668673 (Figura 31) apresentou ΔG de (-11,4 kcal/mol), parâmetros favoráveis quanto às propriedades físico-químicas, metabolismo, excreção, toxicidade, regra de *Lipinski*, *clearence* hepático, sensibilização cutânea e respiração mitocondrial. Parâmetros intermediários voltados às propriedades de absorção, distribuição, mutagenicidade e carcinogenicidade indicam a necessidade de cautela, mas não comprometem sua relevância. A predição desfavorável para DILI, embora represente um ponto crítico, quando interpretada de forma comparativa com os fármacos emergenciais permanece com parâmetros superiores.

Figura 31: Molécula PubChem-122668673



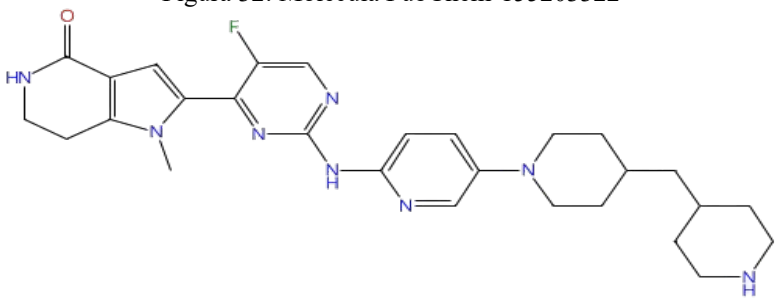
Fonte: Scifinder – CAS: 1873301-96-2

Identificada como *N-[5-fluoro-4-(7-fluoro-2-metil-3-propan-2-ilbenzimidazol-5-il)piridin-2-il]-5-piperazin-2-ilpirimidin-2-amina*, CAS: 1873301-96-2, (Figura 31) apresenta potencial terapêutico no tratamento de doenças inflamatórias e proliferativas celulares. Esse composto atua na regulação de proteínas quinases, em especial as Quinases Dependentes de Ciclinas (CDKs), exercendo efeito inibitório sobre CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 e CDK9, com maior especificidade para CDK4 e CDK6. A progressão tumoral está intimamente associada à alterações genéticas e à desregulação das CDKs e seus reguladores, o que sustenta

o uso de inibidores dessas quinases como estratégias terapêuticas anticancerígenas. Além disso, os inibidores de CDK poderiam ser usados para tratar infecções virais, autoimunes, neurodegenerativas e neoplasias, ampliando seu potencial farmacológico (Liu, B *et al.*, 2020).

A molécula PubChem-155203322 (Figura 32) apresentou ΔG de (-12,5 kcal/mol) superior ao observado para os fármacos emergenciais. Além disso, demonstrou desempenho favorável quanto às propriedades de metabolismo, excreção e toxicidade, bem como para os parâmetros de *clearence* hepático, carcinogenicidade e respiração mitocondrial. Parâmetros intermediários foram observados nas propriedades de físico-químicas, absorção, distribuição, assim como para as regras de *Lipinski* e o potencial mutagênico. Embora o parâmetro para DILI tenha sido identificado com um ponto de atenção, ele não implica a exclusão da molécula, uma vez que seu desempenho permanece superior aos dos fármacos de referência analisados.

Figura 32: Molécula PubChem-155203322



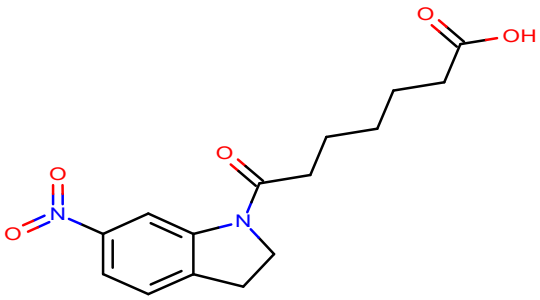
Fonte: Scifinder- CAS: 2497593-50-5

O composto identificado como *2-[5-fluoro-2-[[5-[4-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-1-il]piridin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-1-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona,* CAS: 2497593-50-5, (Figura 32), também atua como inibidor das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), configurando-se como uma potencial estratégia terapêutica para o tratamento de doenças hiperproliferativas ou associadas à desregulação dessas quinases. Sob essa ótica, a molécula PubChem-15503322 (Figura 32) compartilha características terapêuticas semelhantes com a molécula PubChem-122668673 (Figura 31) sugerindo que ambas possam atuar no manejo de infecções virais conforme sugerido por Lin; Lu, 2020.

Em função dos parâmetros favoráveis do *pocket* 3, foi possível encontrar uma pequena molécula localizada próxima ao sítio de ligação das moléculas PubChem-156084696 (Figura 30), PubChem-122668673 (Figura 31), PubChem-155203322 (Figura 32), denominada

SPC-14 *(7-(6-nitro-2,3-dihydroindol-1-yl)-7-oxidanylidene-heptanoic acid)* (Figura 33) *(*Wang *et al*., 2023).

Figura 33: Molécula SPC-14



Fonte: Protein Data Bank

Estudos utilizando uma abordagem combinada *in silico* e *in vitro* (Ensaios de Ressonância Plasmônica de Superfície, Criomicroscopia Eletrônica e Expressão e Purificação de proteínas) de Wang *et al*. (2023), relatam que pequenas moléculas, como a SPC-14 (Figura 33), quando em complexo com a proteína *Spike,* podem apresentar a vantagem de serem de um potencial de ação de amplo espectro. Sugere-se que esse composto pode reduzir ou mesmo impedir a infectividade e a transmissão viral ao atuarem no sítio de ligação aos ácidos graxos livres (AGL), região envolvida na estabilização conformacional da proteína e na modulação de sua interação com o hospedeiro. Nessa perspectiva, as moléculas investigadas no nosso trabalho (PubChem-156084696, PubChem-122668673 e PubChem-155203322), podem apresentar efeitos biológicos semelhantes, visto que os resultados sugerem uma interação na mesma região do *pocket,* mimetizando o mecanismo de estabilização observado para a SPC-14.

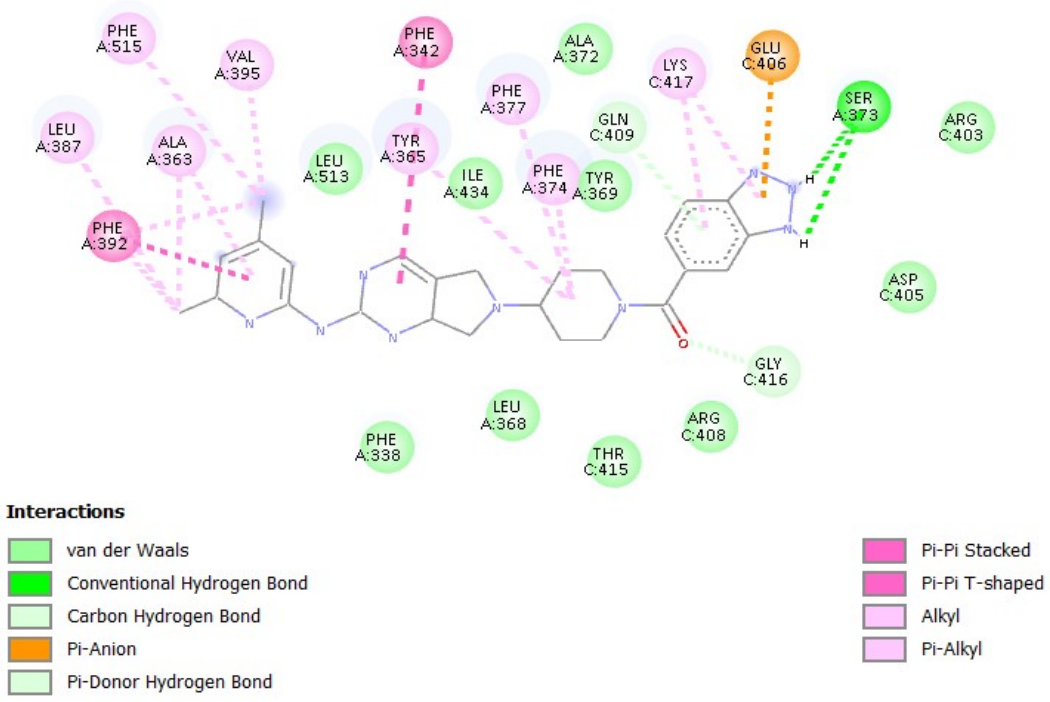
Em síntese, a seleção das moléculas PubChem-156084696 (Figura 30), PubChem-122668673 (Figura 31), PubChem-155203322 (Figura 32) justifica-se pela superioridade dos parâmetros obtidos em relação aos fármacos emergenciais. Enquanto os fármacos analisados apresentaram energias de ligação entre -6,5 e -9,3 kcal/mol, as moléculas candidatas alcançaram *scores* significativamente mais estáveis, variando entre -11,4 e -13,1 kcal/mol. Observou-se também que o perfil ADMET demonstrou-se mais favorável, especialmente quanto à toxicidade e respiração mitocondrial, superando as limitações observadas nos fármacos analisados inclusive para os parâmetros de excreção. Portanto, a combinação desses resultados contribui para que as moléculas do nosso estudo sejam

consideradas promissoras como candidatas viáveis para o manejo terapêutico da Covid-19, oferecendo uma alternativa para etapas de validação futura.

5.4.2 Validação das interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3

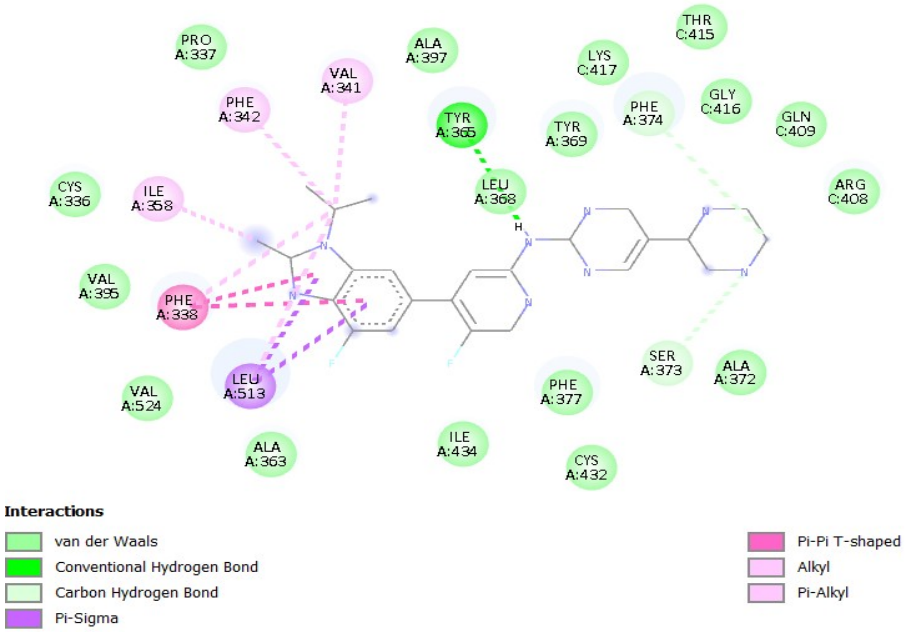
As moléculas PubChem-156084696 (Figura 34), PubChem-122668673 (Figura 35) e PubChem-155203322 (Figura 36) que apresentaram ΔG (-13.1, -11.4 e -12,5 kcal/mol), respectivamente, foram selecionadas para análise e caracterização de interações. O sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3 foi unificado no software PyMOL e, posteriormente analisado no Discovery Studio Visualizer, permitindo o mapeamento dos resíduos de aminoácidos envolvidos e a geração de diagramas de interação 2D.

Figura 34: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-156084696



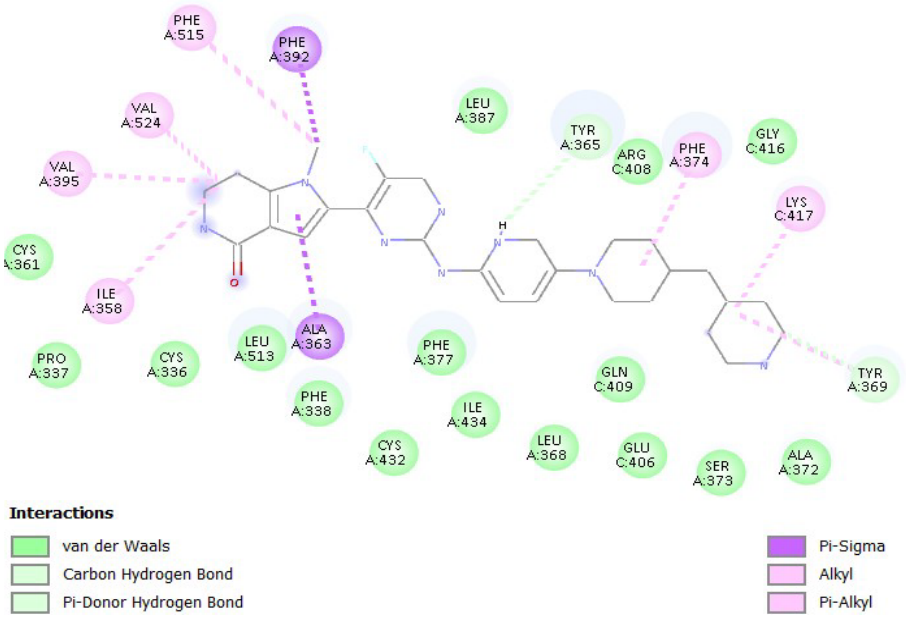
Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 35: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-122668673



Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 36: Diagrama de interação 2D da molécula PubChem-155203322



Fonte: BIOVIA, 2025.

Os resíduos de aminoácidos encontrados foram compilados, proporcionando uma visualização ampliada das interações observadas nas três moléculas destacadas em relação

àquelas descritas na literatura, permitindo subsidiar a análise funcional das respectivas interações moleculares (Tabela 10).

Tabela 10: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8H3E-*pocket* 3

RESÍDUOS	**PubChem 156084696** (13,1)	**PubChem 122668673** (-11,4)	**PubChem 155203322** (12,5)	***Fitoncidas e Octil p-metoxicinamato*** (-8,2)	**Bio-0357 Protozida** (-9,642 a -5,83)	**Bio-0597 Crisina** (-8,78 a -5,3)	**Porfirinas SPOR** (-13,3)
CYS336		**X**	**X**		**X**	**X**	
PRO337		**X**	**X**		**X**	**X**	
PHE338	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
VAL341		**X**	**X**		**X**	**X**	
PHE342	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
ILE358		**X**	**X**		**X**	**X**	
ALA363	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
TYR365	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
LEU368	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
TYR369	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
ALA372	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
SER373	**X**	**X**		**X**	**X**	**X**	**X**
PHE374	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
PHE377	**X**	**X**	**X**		**X**	**X**	
LEU387	**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	
PHE392	**X**		**X**	**X**			
VAL395	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
ARG408			**X**				**X**
GLN409	**X**		**X**				
GLU406	**X**		**X**				
GLY416	**X**		**X**				**X**
LYS417	**X**		**X**				**X**
CYS432	**X**	**X**	**X**		**X**	**X**	
ILE434	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
LEU513	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
PHE515	**X**		**X**	**X**			
VAL524		**X**	**X**		**X**	**X**	

Comparação feita considerando os resíduos que interagem com as moléculas encontradas no estudo. As moléculas do nosso estudo destacadas como mais promissoras (Azul). Compostos descritos na literatura (Verde, Amarelo e Vermelho). As cores alternam indicando a ocorrência de interações em comum em relação às previamente descritas.
Fonte: Autor.

Fitoncidas e *Octil p-metoxicinamato*: com base no estudo de Bharathi *et al.,* 2022, observou-se que os fitoncidas que são compostos orgânicos voláteis aleloquímicos emitidos por plantas, apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antivirais, além de estarem associados à melhora do número e da função de células *Natural Killer* (NK). Nesse estudo, foram analisados computacionalmente 118 fitoncidas oriundos de florestas de *Phyllostachys edulis* , *Liquidambar formosana* e *Cunninghamia lanceolata.* Além destas, outras substâncias foram incluídas na análise *in silico,* com destaque para o *octil p-metoxicinamato.* Embora não seja um fitoncida de origem natural, trata-se de um composto

sintético amplamente utilizado como filtro solar UVB orgânico (Bispo, 2021; Bharathi *et al.,* 2022), estudos de ancoragem molecular demonstraram que essa molécula apresentou interações relevantes com o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *Spike* de diversas variantes do SARS-CoV-2.

No presente estudo, a análise comparativa revelou que a molécula PubChem-156084696 obteve uma energia de ligação de -13,1 kcal/mol, superando significativamente o complexo fitoncida/*octil p-metoxicinamato* (-8,2 kcal/mol), apesar de interagirem com os mesmos resíduos de aminoácidos. Da mesma forma, as moléculas PubChem-122668673 (-11,4 kcal/mol) e PubChem-155203322 (-12,5 kcal/mol) apresentaram energias de ligação superiores, mantendo perfis de interação semelhantes com (Tabela 10: verde). Foram identificadas interações do tipo carbono-hidrogênio, hidrofóbicas, alquil e pi-alquil, o que configura um padrão molecular análogo entre substâncias. Considerando que o complexo fitoncidas/*octil p-metoxicinamato* é apontado na literatura como um potencial bloqueador do domínio RBD da proteína *Spike* do SARS-CoV-2, os resultados obtidos sustentam a hipótese de que as moléculas da (Tabela 10: azul), possuem potencial de eficácia, uma vez que mimetizam os resíduos de interação do complexo (Tabela 10: verde) com maior estabilidade energética.

Protozida e Crisina: conforme Yadav *et al.* (2021), os compostos bioativos Bio-0357 (protozida) e Bio-0597 (crisina) demonstraram, via *High-Throughput Virtual Screening (*HTVS), acoplamento molecular e simulações de dinâmica molecular alta capacidade de ligação aos domínios S1 e S2 da *Spike* por meio de interações moleculares estáveis, sugerindo um possível impedimento da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. No referido estudo, os sítios de ligação foram analisados quanto à eficiência da triagem e do acoplamento nas subunidades S1 e S2, sendo selecionados três sítios principais (1, 2 e 3). Observou-se que tanto o Bio-0357 quanto Bio-0597 apresentaram afinidade por todas as subunidades avaliadas, formando complexos estáveis com a proteína *Spike.* Esses achados indicam que ambos os compostos apresentam perfis moleculares favoráveis para interação com a *Spike,* podendo ser considerados potenciais candidatos inibidores da entrada viral.

A análise comparativa revelou que as moléculas identificadas neste estudo (Tabela 10: azul) interagem semelhantemente com os resíduos descritos na literatura para os compostos Bio-0357 (Protozida) e Bio-0597 (Crisina). Entretanto, as moléculas candidatas apresentaram superioridade das energias de ligação, enquanto os compostos de referência exibem energias

de ligação variando entre -5,83 e -9,642 kcal/mol, as moléculas (Tabela 10: azul) -13,1, -12,5 e -11,4 kcal/mol, respectivamente demonstrando ΔG consideravelmente mais estáveis. A preservação de interações como ligações de hidrogênio, pontes salinas e hidrofóbicas, trouxe a hipótese de que as moléculas avaliadas no nosso trabalho, possuem propriedades funcionais semelhantes às da Protozida e Crisina, reforçando o potencial desses candidatos (Tabela 10: azul) em bloquear a *Spike* e, consequentemente, impedir a infecção viral.

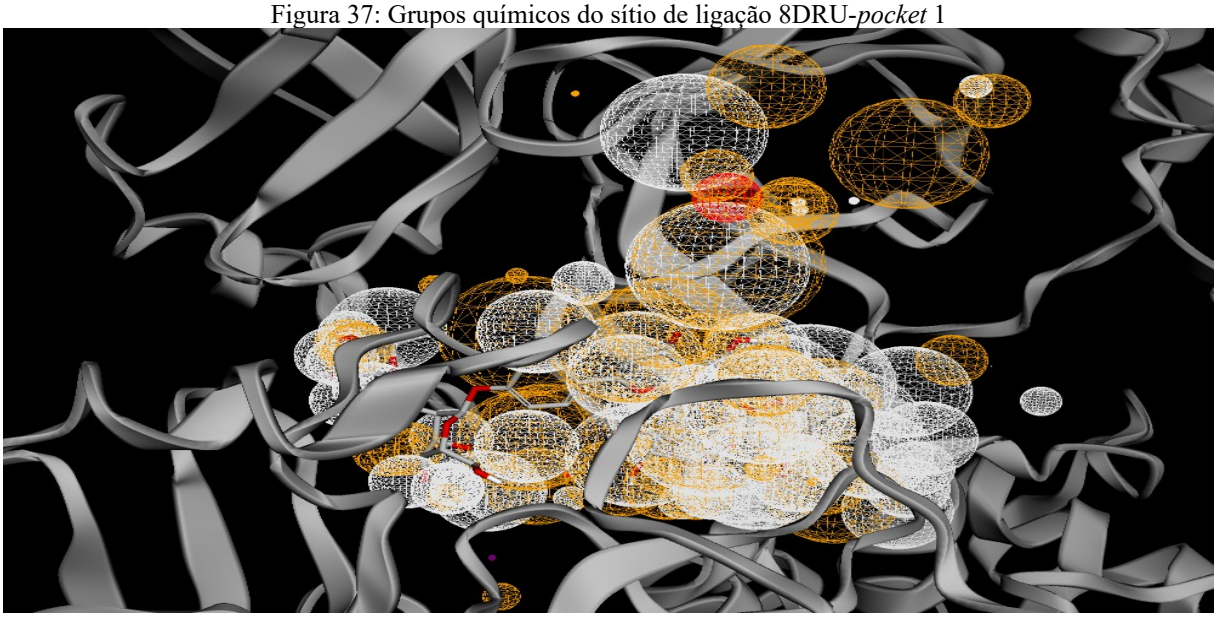
Porfirinas SPOR: análises de acoplamento molecular de Gubarev *et al.* (2021), indicaram que as porfirinas que são moléculas orgânicas complexas envolvidas em processos biológicos como o transporte de oxigênio, fotossíntese e transporte de elétrons, quando modificadas para a forma heteroaril-substituída, são capazes de formar complexos estáveis com o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *Spike*, bem como com a proteína N. Essas interações podem interferir no empacotamento do RNA viral em novos vírions, afetando etapas do ciclo viral. O referido estudo sugere que o complexo SPOR (*Spike*/Porfirina), formado pela proteína *Spike* associada à porfirina *5-[4'-(1",3"-benzotiazol-2"-il)fenil]-10,15,20-tri-(N-metil-3'-piridil)-porfirina triiodeto*, apresenta capacidade de se ligar à região RBD da *Spike*, podendo inibir a entrada viral nas células hospedeiras. Além disso, os autores relatam que essas porfirinas também podem interagir com regiões da NSP13, o que pode comprometer a replicação viral ao interferir na integridade do RNA.

Na análise comparativa as três moléculas (Tabela 10: azul) (-13,1, -12,5 e -11,4 kcal/mol) apresentaram alta afinidade de ligação com valores de energia de ligações semelhantes em relação ao complexo SPOR (-13,3 kcal/mol). Observa-se a convergência dos padrões de interação e notou-se que elas copiam as interações π-π e ligações de hidrogênio descritas por Gubarev *et al.* (2021) para porfirinas heteroaril-substituídas. Essa semelhança nos resíduos de interações sugere que, apesar das distinções estruturais, os compostos avaliados (Tabela 10: azul) possuem potencial para atuar em mecanismos inibitórios análogos aos SPOR (Tabela 10: vermelho). No contexto do manejo da Covid-19, tais resultados sustentam a viabilidade dessas moléculas como candidatas virucidas, capazes de interferir em diferentes etapas por meio do bloqueio estável da proteína *Spike*.

5.5 Sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1

No sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1, corresponde às NSP7 e NSP8, foram identificados 102 interações, as quais formaram 1.004 grupos químicos (Figura 37), que serviram como base para a busca farmacofórica realizada no Pharmit, possibilitando a análise de um total de 133.174 moléculas.

Figura 37: Grupos químicos do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1



Tipos de interações químicas identificadas no sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Interação hidrofóbica (Verde); Interações aromáticas (Roxo); Doadores de Hidrogênio (Branco). Íons Negativos (Vermelho). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerado pelo autor usando o Pharmit.

Dentre o total de moléculas analisadas, 53.613 apresentaram *score* dos parâmetros farmacocinéticos superior ao dos fármacos emergenciais utilizados, conforme ranqueamento obtido. Entre as melhores moléculas ranqueadas, dois arranjos de grupos químicos (Figura 38) destacaram as três moléculas mais promissoras no sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1.

Figura 38: Grupos químicos com melhores resultados do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1



a) Grupos químicos das moléculas PubChem-122512930 e PubChem-131964856. b) Grupos químicos da molécula PubChem-135137117. Aceptores de Hidrogênio (Laranja); Doadores de Hidrogênio (Branca). O tamanho da esfera representa o espaço químico de busca.
Fonte: Gerada pelo autor usando o Pharmit

Os 1.004 grupos químicos auxiliaram na busca farmacofórica realizada no Pharmit, seguida da minimização de energia via *docking*. Esse processo permitiu a identificação de moléculas com energias de ligação mais favoráveis (mais negativas), permitindo que as 133.174 moléculas resultantes fossem submetidas à avaliação farmacocinética *in silico*.

5.5.1 Análise farmacocinética *in silico* em comparação com os fármacos emergenciais

As 133.174 moléculas foram submetidas à avaliação no ADMET-AI, cujos resultados obtidos foram gerenciados pelo Rankadmet, sendo organizados em duas planilhas: Geral e 50 Melhores. A seleção baseou-se na planilha das 50 Melhores, a partir da qual foram identificadas 53.613 moléculas com desempenho superior quando comparadas aos fármacos emergenciais. Destas, nove foram selecionadas para apresentação em tabela, devido seus perfis farmacocinéticos promissores e, posteriormente, selecionadas três para estudo aprofundado (Tabela 11).

Tabela 11: Classificação ADMET das moléculas no sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1

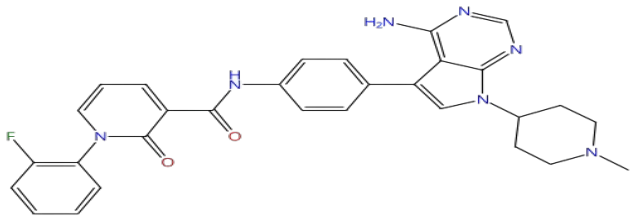
ID MOLÉCULA	*SCORE DOCKING*	*SCORE* RANKADMET	PROP. FÍSICO-QUÍMICAS	ABSORÇÃO	DISTRIBUIÇÃO	METABOLISMO	EXCREÇÃO	TOXICIDADE
PubChem-122512930	-11,5	0,036	0,375	0,563	0,667	0,125	0,167	0,222
PubChem-135137117	-11	0,037	0,188	0,625	0,5	0,313	0,333	0,222
PubChem-131964856	-11,3	0,037	0,313	0,688	0,5	0,25	0,333	0,25
PubChem-118662554	-11	0,037	0,188	0,625	0,5	0,188	0,167	0,222
CHEMBL3746293	-12	0,037	0,313	0,563	0,833	0,25	0,333	0,25
PubChem-59375752	-12,5	0,037	0,375	0,688	0,833	0,313	0,333	0,25
PubChem-132227530	-10	0,038	0,125	0,688	0,667	0,25	0	0,194
PubChem-158566139	-9,3	0,038	0,313	0,563	0,667	0,375	0,167	0,222
CHEMBL3908219	-13,1	0,038	0,375	0,625	1	0,25	0,167	0,306
Colchicina	-7,8	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167
Baracitinibe	-8,9	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139
Paxlovid	-8,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028
Hidroxicloroquina	-7,4	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25
Dexametasona	-8,4	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139
Cloroquina	-7,1	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222
Monulpiravir	-7,3	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194
Remdesivir	-9,2	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167
Anankira	-8,3	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083
Rutina	-10,4	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111
Fluvoxamina	-7	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139
Nitazoxanide	-7,3	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444

ID da Molécula: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (laranja); Últimas seis colunas: score do rankadmet agrupando as 49 propriedades retornadas pelo ADMET-AI. Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis. As três melhores moléculas selecionadas para análises estão destacadas em vermelho. Fonte: Rankadmet

Os resultados obtidos na avaliação farmacocinética evidenciam que as moléculas PubChem-122512930, PubChem-135137117, PubChem-131964856 da Tabela 11 se destacaram entre as moléculas analisadas, tanto em termos de afinidade de ligação quanto de desempenho nos parâmetros ADMET, quando comparadas aos fármacos emergenciais.

A análise do perfil farmacocinético da molécula PubChem-122512930 (Figura 39), que apresentou ΔG de (-11,5 kcal/mol), em comparação com os fármacos emergenciais revelou parâmetros favoráveis nas propriedades de metabolismo e toxicidade, além de sensibilização cutânea e respiração mitocondrial. Parâmetros intermediários foram observados para as propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, bem como para os parâmetros de mutagenicidade e carcinogenicidade. Embora tenha sido identificada a predição de DILI como uma propriedade desfavorável, tal resultado não inviabiliza a molécula para a condução de estudos subsequentes.

Figura 39: Molécula PubChem-122512930



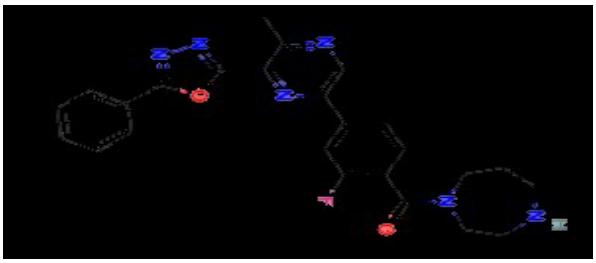
Fonte: Scifinder- CAS: 1770823-18-1

Identificada como 3-*Pyridinecarboxamide, N-[4-[4-amino-7-(1-methyl-4-piperidinyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]phenyl]-1-(2-fluorophenyl)-1,2-dihydro-2-oxo*, CAS: 1770823-18-1 (Figura 39), é uma molécula derivada de pirrolopirimidina apresentando forte atividade de inibição do Receptor Tirosina Quinase (Axl) assim resultando como um agente de tratamento para doenças relacionadas com Axl, como leucemia mieloide aguda, melanoma, câncer de mama, pâncreas e tumores gliais, doenças renais, distúrbios do sistema imunológico e doenças cardiovasculares (Inukai *et al.,* 2014).

A molécula PubChem-135137117 (Figura 40) apresenta propriedades físico-químicas e de toxicidade favoráveis, bem como conformidade com a regra de *Lipinski*, sensibilização cutânea e respiração mitocondrial. Propriedades classificadas como intermediárias foram observadas para absorção, distribuição, metabolismo, excreção, incluindo *clearence* hepático, mutagenicidade e carcinogenicidade. Por outro lado, parâmetros desfavoráveis foram encontrados para DILI, sugerindo um potencial risco de hepatotoxicidade. Entretanto, esse

perfil desfavorável não compromete o uso da molécula, uma vez que, quando comparada aos fármacos emergenciais ainda apresenta perfil farmacocinético superior.

Figura 40: Molécula PubChem-135137117

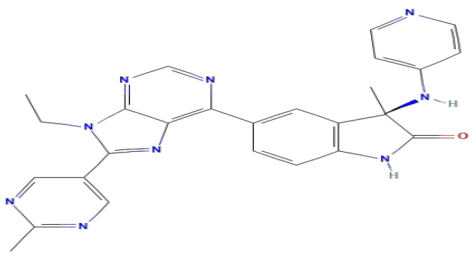


Fonte: PubChem

Denominada como *1,4-Diazepan-1-il-[2-fluoro-4-[5-metil-6-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il]fenil]metanona,* não possui código CAS, está associada à preparação de compostos de pirazina, os quais atuam como inibidores da quinase ATR (Ataxia Telangiectasia and Rad3-related). A quinase ATR é uma proteína essencial nas respostas celulares a danos no DNA, atuando na regulação dos mecanismos de reparo do DNA, sobrevivência celular e interrupção do ciclo celular por meio da ativação de pontos de checagem, que permitem tempo adequado para o reparo genômico. Dessa forma, inibidores de ATR têm sido amplamente investigados no tratamento de diversas doenças, especialmente o câncer, uma vez que comprometem mecanismos de reparo do DNA que são mais críticos para a sobrevivência de células tumorais do que células normais saudáveis (Charrier *et al.*, 2019).

A molécula PubChem-131964856 (Figura 41) apresenta desempenho favorável em metabolismo e toxicidade, além de atender à regra de *Lipinski*, e aos parâmetros de carcinogenicidade e respiração mitocondrial.

Figura 41: Molécula PubChem-131964856



Fonte: Scifinder- CAS: 2135921-56-9

Resultados intermediários (Figura 41) foram observados para as propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, excreção, *clearence* hepático, mutagenicidade. Em

contrapartida, a predição de DILI foi classificada como desfavorável indicando um possível risco de hepatotoxicidade, contudo, tal risco foi inferior aos observados nos fármacos de referência.

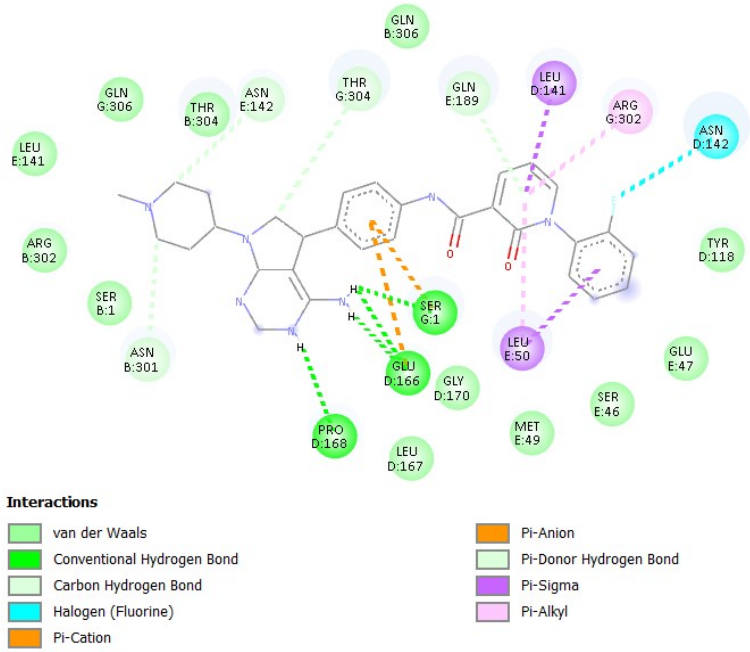
Identificada como *(3R)-5-[9-ethyl-8-(2-methylpyrimidin-5-yl)purin-6-yl]-3-methyl-3-(pyridin-4-ylamino)-1H-indol-2-one*, CAS: 2135921-56-9, está associada à preparação de purinas como inibidores de fosfatidil inositol 3-quinase delta para o tratamento de doenças mediadas pelo PI3K-delta. A PI3K-delta é uma enzima essencial para a função de glóbulos brancos, desempenhando papel central na regulação da resposta imune e nos processos inflamatórios. Dessa forma, compostos que modulam essa via têm sido amplamente investigados no tratamento de distúrbios imunomediados e inflamatórios, além de apresentarem relevância na inibição do crescimento de células cancerígenas (Achab *et al*., 2024).

Em análise comparativa, as três moléculas selecionadas apresentaram resultados superiores em relação aos fármacos emergenciais utilizados no tratamento da Covid-19. No que se refere aos *scores* de afinidade de ligação, as moléculas PubChem-12212930 (-11,5 kcal/mol), PubChem-135137117 (-11,0 kcal/mol) e PubChem-131964856 (-11,3 kcal/mol) superaram os valores obtidos para os fármacos emergenciais que variaram entre -7.0 e -10.4 kcal/mol, indicando interações mais estáveis com os alvos do SARS-CoV-2. Quanto ao perfil ADMET, as candidatas demonstraram vantagens competitivas pelo desempenho favorável em metabolismo, toxicidade, excreção e respiração mitocondrial quando comparado aos fármacos emergenciais. Tais achados reforçam que as moléculas do nosso estudo, ao modularem vias estratégicas como Axl, ATR e PI3K-delta constituem candidatos promissores para o tratamento da Covid-19.

5.5.2 Validação das interações do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1

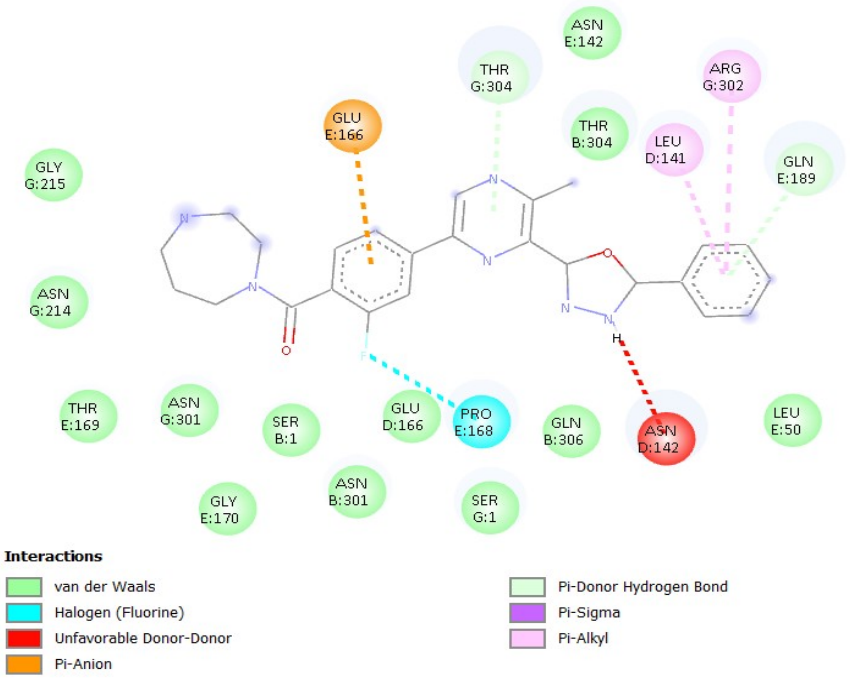
As moléculas PubChem-122512930 (Figura 42), PubChem-135137117 (Figura 43) e PubChem-131964856 (Figura 44), que apresentaram seus respectivos ΔG (-11.5, -11 e -11.3 kcal/mol), foram selecionadas para análise e caracterização de interações. O sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1 foi unificado no software PyMOL e, posteriormente, analisado no Discovery Studio Visualizer, permitindo o mapeamento dos resíduos de aminoácidos envolvidos e a geração de diagramas de interação 2D.

Figura 42: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-122512930



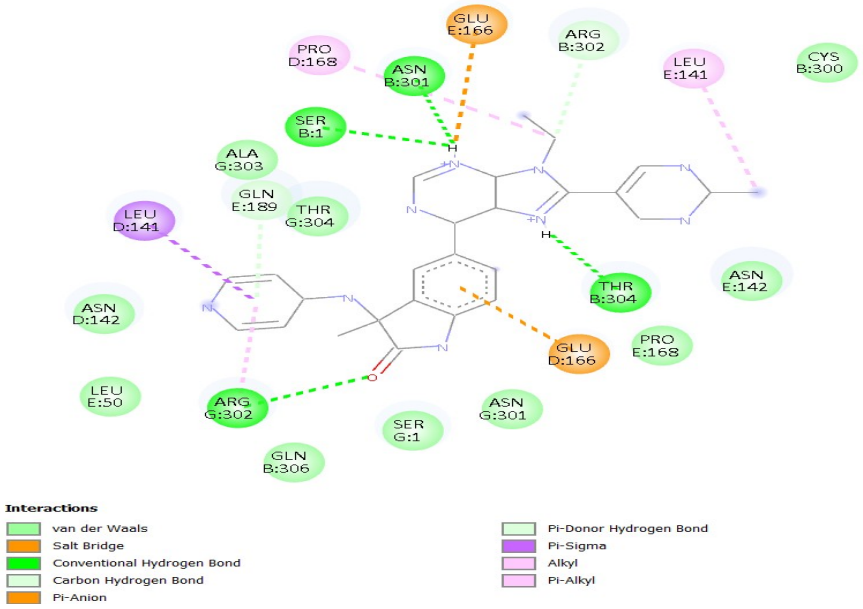
Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 43: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-135137117



Fonte: BIOVIA, 2025.

Figura 44: Diagrama 2D da interação da molécula PubChem-131964856



Fonte: BIOVIA, 2025.

Os resíduos encontrados foram compilados em na Tabela 12, proporcionando uma visualização ampliada das interações observadas nas três moléculas destacadas em relação àquelas descritas na literatura, permitindo subsidiar a análise funcional das respectivas interações moleculares.

Tabela 12: Comparação das análises e interações do sítio de ligação 8DRU-*pocket* 1

RESÍDUOS	**PubChem 122512930** (-11,5)	**PubChem 135137117** (-11)	**PubChem 131964856** (-11,3)	**Inibidor 1**	**Carvedilol** (-7,995)
SER1	**X**	**X**	**X**	**X**	
SER46	**X**			**X**	**X**
GLU47	**X**				**X**
MET49	**X**				**X**
LEU50	**X**	**X**			**X**
ASN121	**X**				
LEU141	**X**	**X**	**X**	**X**	
ASN142	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
GLU166	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
PRO168	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
GLN189	**X**	**X**	**X**		**X**
ASN301	**X**	**X**	**X**		
ARG302	**X**	**X**	**X**		
THR304	**X**	**X**	**X**		

Comparação feita considerando os resíduos que interagem com as moléculas encontradas no estudo. As moléculas do nosso estudo destacadas como mais promissoras (Azul). Compostos descritos na literatura (Verde e Amarelo). A alternância de cores nas colunas indicam a ocorrência de interações em comum com as moléculas da coluna em azul previamente descritas.
Fonte: Autor.

Inibidor 1: a investigação das três moléculas candidatas (Tabela 12: azul), fundamentada nos estudos combinados *in silico* e *in vitro* de Silvestrini *et al*. (2021), reforçam que a maturação viral do SARS-CoV-2 depende do processamento proteolítico das poliproteínas (pp1a e pp1b) pela protease principal Mpro (3CLpro). A inibição dessa enzima impacta a liberação de proteínas não estruturais (NSPs) essenciais, como nsp7 e nsp8, interrompendo o ciclo de replicação. Estudos empregando a técnica de *Small-Angle X-ray Scattering* (SAXS) investigaram o processo de dissociação da Mpro na presença de pequenos inibidores selecionados por triagem virtual, demonstrando que o inibidor 1 afeta a dimerização e a atividade enzimática da protease em diferentes graus.

A análise comparativa entre a molécula PubChem-122512930 e o inibidor 1 revelou que ambos fazem interações com os mesmos. Ressalta-se a importância do resíduo Ser1, uma vez que a interação mútua entre o resíduo Glu166 de um monômero e os resíduos N-terminais do monômero adjacente é determinante para a conformação da fenda catalítica da Mpro. A pertubação dessas interações contribui para a desestabilização do dímero, refletindo na redução da atividade enzimática da protease. Para as moléculas avaliadas PubChem-135137117 e PubChem-131964856 interações semelhantes foram observadas, além de padrões de ligações hidrofóbicas e polares.

Em síntese, as três moléculas selecionadas (Tabela 12: azul) apresentaram resultados superiores em relação aos fármacos emergenciais. No que se refere aos *scores* de afinidade de ligação, as moléculas PubChem-122512930 (-11,5 kcal/mol), PubChem-131964856 (-11,3 kcal/mol) e PubChem-135137117 (-11,0 kcal/mol) superaram os valores obtidos para os fármacos emergenciais que variaram entre -7.0 e -10.4 kcal. A relevância desses achados é reforçada pelo fato das moléculas candidatas apresentarem padrões semelhantes de interação com o Inibidor 1 em resíduos que afetam a funcionalidade da Mpro. Tais resultados sugerem que as moléculas deste estudo possuem alto potencial para o tratamento da Covid-19, uma vez que aliam uma afinidade de ligação à capacidade de interferir no processo de funcionamento do vírus.

Carvedilol: o estudo *in silico* de Omer *et al*. (2022), reforça que o reposicionamento de fármacos, como novo uso estratégico para o tratamento de outras doenças para os quais foram previamente estudados, pode representar uma alternativa viável aos métodos tradicionais de desenvolvimento de novos fármacos. Essa abordagem apresenta vantagens relevantes, como a redução do tempo e do risco associado, uma vez que os requisitos de

segurança e farmacológicos já foram previamente estabelecidos. Nesse estudo, o Carvedilol, um fármaco betabloqueador alfa e beta-adrenérgico utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e na terapia pós-infarto, destacou-se por apresentar o melhor *score* de acoplamento molecular (-7,995), além de ser identificado como um potencial inibidor da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) do SARS-CoV-2.

Na análise comparativa entre as moléculas observou-se que a molécula PubChem-122512930 apresentou as mesmas interações de resíduos que as do complexo Mpro-Carvedilol, assim como as PubChem-135137117 e PubChem-131964856 apresentaram interações semelhantes formando diversas ligações de hidrogênio, hidrofóbicas, iônicas e pontes de água com diferentes substratos nos sítios de ligação.

Em análise comparativa, as três moléculas selecionadas apresentaram resultados superiores ao Carvedilol utilizado como reposicionamento no manejo da Covid-19. No que se refere as moléculas (Tabela 12: azul) -11.5, -11.3, -11 kcal/mol superaram o valor obtido do Carvedilol (-7,995 kcal/mol). A relevância desses resultados é reforçada pela conservação dos resíduos de interação e pela capacidade das candidatas em interferir no complexo nsp7 e nsp8, essencial para atividade da RdRp. Portanto, esses resultados sugerem que as moléculas (Tabela 12: azul) possuem alto potencial inibitório sobre a replicação viral, consolidando-as como alternativas promissoras para o tratamento da doença.

Ressalta-se que o presente estudo concentrou-se na etapa de triagem virtual (*virtual screening*), busca farmacofórica e *docking*, visando a identificação de candidatos promissores com base em suas afinidades de ligação e interações com os resíduos de proteínas. A estabilidade dessas moléculas nos respectivos complexos poderia ser confirmada através de dinâmica molecular que não foram realizadas nesta etapa da pesquisa, permanecendo como uma perspectiva para estudos subsequentes que busquem refinamento dos resultados encontrados para os complexos proteína-ligante.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível desenvolver uma metodologia de triagem virtual híbrida para realizar a busca farmacofórica baseada em grupos químicos cujas moléculas encontradas tivessem melhor perfil farmacocinético e maior afinidade com o alvo, permitindo não apenas a identificação de potenciais medicamentos, mas também a prospecção de alvos moleculares ainda não caracterizados.

A análise dos 05 melhores sítios de ligação revelou interações moleculares relevantes e energeticamente favoráveis, destacando compostos com possível potencial inibitório sobre diferentes alvos do SARS-CoV-2, incluindo a *Spike*, *ACE2* e diferentes NSPs, reforçando a pertinência dos alvos selecionados e da estratégia empregada. Além disso, a análise e caracterização das interações, observou-se que as moléculas apresentam padrões de ligação semelhantes aos descritos na literatura para compostos já investigados contra o SARS-CoV-2, sugerindo que elas também possam exercer funcionalidade semelhante às relatadas, reforçando sua relevância como potenciais candidatos terapêuticos.

Embora os resultados obtidos sejam promissores, é importante destacar que se tratam de predições baseadas em abordagens computacionais, as quais, embora robustas, apresentam limitações inerentes aos modelos *in silico*. Assim a validação experimental por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* torna-se necessário para confirmar a atividade antiviral e o perfil de segurança das moléculas identificadas. Dessa forma, conclui-se que os resultados reforçam que a triagem farmacofórica é uma estratégia promissora na identificação de novos candidatos terapêuticos com potencial antiviral contra o SARS-CoV-2, contribuindo para a redução de custo e tempo em etapas experimentais.

REFERÊNCIAS

ACHAB, Abdelghani Abe *et al*. Preparação de purinas como inibidores de fosfatidil inositol 3-quinase delta para o tratamento de doenças mediadas pelo PI3K-delta. Titular: **Merck Sharp & Dohme Corp.. EUA** n. WO2017172507. Depósito: 05 out. 2017. Concessão: 24 mar. 2024.

AGGARWAL, Rishal *et al.* DeepPocket: ligand binding site detection and segmentation using 3D convolutional neural networks. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 62, n. 21, p. 5069-5079, 2021.

AKASH, Sajidur Rahman *et al.* Pharmacological insight of rutin as a potential candidate against peptic ulcer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 177, p. 116961, 2024.

ALI, Syed M. *et al.* **Substituted benzo-pyrido-triazolo-diazepine compounds**. U.S. Patent n. 8,541,407, 24 set. 2013.

ALBUQUERQUE, Larissa *et al.* Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas: uma revisão de literatura. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, p. 346-356, 2021.

ALEEBRAHIM-DEHKORDI, Elahe *et al.* Targeting the vital non-structural proteins (NSP12, NSP7, NSP8 and NSP3) from SARS-CoV-2 and inhibition of RNA polymerase by natural bioactive compound naringenin as a promising drug candidate against COVID-19. **Journal of Molecular Structure**, v. 1287, p. 135642, 2023.

AL-KURAISHY, Hayder M. *et al.* Nitazoxanide and COVID-19: a review. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 11, p. 11169-11176, 2022.

ALHOSSARY, Amr *et al.* Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. **Bioinformatics**, v. 31, n. 13, p. 2214-2216, 2015.

AHMED, Gulza *et al.* Preparação de derivados bicíclicos fundidos de 2,4-diaminopirimidina como inibidores da ALK e da c-Met quinase. Titular: **Cephalon**, Inc. EUA n. WO2008051547. Depósito: 23 out. 2007. Concessão: 02 maio 2008.

ANDERSON, Michael *et al*. Defining diverse spike-receptor interactions involved in SARS-CoV-2 entry: mechanisms and therapeutic opportunities. **Virology**, [S.L.], v. 607, p. 110507, jun. 2025.

ANJOS, Fernando Afonso dos. Derivados de Quinonas e Flavonóides como Inibidores das Como Inibidores das Proteases Mpro e PLpro do SARS-COV-2. 2022. 105 f. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Ciências, Biologia Parasitária, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

ANVISA. Vacinas contra covid-19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2024. Acesso em: 20 dez. 2025.

ANVISA. Comirnaty. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ANVISA. Anvisa aprova vacinas bivalentes para dose de reforço contra covid19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2022. Acesso em: 22 fev. 2023.

ANVISA. Medicamentos aprovados para tratamento da covid-19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2023. Acesso em: 3 mai. 2023.

ANVISA. Vacinas-Covid-19. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/vacinas. Acesso em: 04 jan. 2026.

BARAKA, Nuha Abdul-Fattah; AHMED, Naglaa Fathallah; HUSSEIN, Safaa Ismail. The effect of Rutin hydrate on Glucocorticoids induced osteoporosis in mandibular alveolar bone in Albino rats (Radiological, histological and histochemical study). **The Saudi Dental Journal**, v. 34, n. 6, p. 464-472, 2022.

BATSCHAUER, Anna Paula de Borba; JOVITA, Heric Witney. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020.

BHARATHI, Muruganantham *et al.* Phytoncides could potentially inhibit the spike protein of SARS-CoV-2 variants. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 4020-4023, 7 ago. 2022.

BLAIR, Hannah A. Correction to: Remdesivir: A review in COVID-19. **Drugs**, v. 83, n. 14, p. 1349-1349, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Vacinas em desenvolvimento contra Covid-19**. 20 de novembro de 2025. Brasília: Ministério da Saúde.

BIEBER, Thomas *et al.* A review of safety outcomes from clinical trials of baricitinib in rheumatology, dermatology and COVID-19. **Advances in Therapy**, v. 39, n. 11, p. 4910-4960, 2022.

BIOVIA Dassault Systèmes; BIOVIA Discovery Studio Visualizer; San Diego, 2025.

BISPO, Maíra de Oliveira. Eficácia fotoprotetora do ácido rosmanírico associado a filtros UVA e UVB. 2021. 63 f. **Tese (Doutorado)** - Curso de Farmácia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021

BISWAL, Mahamaya *et al*. Two conserved oligomer interfaces of NSP7 and NSP8 underpin the dynamic assembly of SARS-CoV-2 RdRP. **Nucleic Acids Research**, [S.L.], v. 49, n. 10, p. 5956-5966, 17 maio 2021.

BORAL, Nilavo *et al.* Accountable prediction of drug ADMET Properties with molecular descriptors. **bioRxiv**, p. 2022.06. 29.115436, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Fluvoxamina para o tratamento de COVID-19. ***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***, Brasília, n. 07, 2021. Acesso em: 02 dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Educação. **Referencial para desenvolvimento e uso responsáveis de inteligência artificial na educação**. 1.ed. Brasília, DF: Ministério da Educação, 2026.

BULE, Mohammed; KHAN, Fazlullah; NIAZ, Kamal. Antivirals: past, present and future. In: **Recent advances in animal virology**. Singapore: Springer Singapore, 2019. p. 425-446.

BURLEY, Stephen K. *et al.* RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. **Nucleic acids research**, v. 49, n. D1, p. D437-D451, 2021.

CAI, Cifeng *et al*. Rutin alleviates colon lesions and regulates gut microbiota in diabetic mice. **Scientific Reports**, Shanghai, China, v. 4897, n. 13, p. 1-13, 25 mar. 2023.

CASCELLA, Marco *et al.* Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2021.

CARABELLI, Am *et al.* Biologia das variantes do SARS-CoV-2: escape imunológico, transmissão e aptidão. ***Nat Rev Microbiol*** **21** , 162–177 (2023).

CHARRIER, Jean-Damien *et al.* COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE. Titular: Vertex Pharmaceuticals Inc.. EAU n. US20190047995A1. Depósito: 30 abr. 2018. Concessão: 19 nov. 2019.

CHAN, Associate Professor Eli; HEGDE, Akhil; CHEN, Xin. Effect of rutin on warfarin anticoagulation and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 451-458, 1 abr. 2009.

CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. SciFinder. Columbs: Chemical Abstracts Service, American Society. Disponível em: https://scifinder.cas.org. Acesso em: 02 fev. 2026.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 92, n. 4, p. 418-423, 7 fev. 2020.

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHEN *et al*.,"Design of 2,5-Dimethyl-3-(6-dimethyl-4-methylpyridin -3-yl)-7-dipropylamino-pyrazolo[1,5-a]pyri midine (NBI 30775/R121919) and Structure-Activity Relationships of a Series of Potent and Orally Active Corticotropin Releasing Factor Receptor

Antagonists." **JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY**, vol. 47, no. 19, 2004, pages 4787-4798, XP002537782 (A) (ISR).

CHEN, Peng *et al*. **4-PYRIMIDINE-5-AMINO-PYRAZOLE COMPOUNDS**. Titular: Pfizer Products Inc. US n. WO2007129195A2. Depósito: 27 abr. 2007. Concessão: 27 abr. 2007.

CHEN, J.; PATEL, A.; CAREY, M. J.; STONEBRAKER, M. Postgres95: An open-source successor to Postgres. **ACM SIGMOD Record**, v. 24, n. 2, p. 154–158, 1995.

CHINNADURAI, Raj Kumar *et al*. Pharmacoinformatic approach to identify potential phytochemicals against SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain in native and variants of concern. **Molecular diversity**, v. 27, n. 6, p. 2741-2766, 2023.

CRUZ-LÓPEZ, José Luis et al. Observación de los efectos de la colchicina en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19. **Revista de sanidad militar**, v. 78, n. 1, 2024.

CORDEIRO, Larissa Marafiga. Ação da rutina em um modelo de exposição aos meetais cobre e zinco em Caenorhabditis elegans com superprodução de huntinftina. 2023. 94 f. **Tese (Doutorado)** - Curso de Ciências Biológicas, Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2023.

DAI, Jingyi *et al*. Combined usage of ligand- and structure-based virtual screening in the artificial intelligence era. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 283, p. 117162, fev. 2025.

DAS, Subrata *et al.* Prediction of Anti-Alzheimer's Activity of Flavonoids Targeting Acetylcholinesterase *in silico*. **Phytochemical Analysis**, v. 28, n. 4, p. 324-331, 2017.

DELANO, W. L. Pymol: An open-source molecular graphics tool. **CCP4 Newsletter on protein crystallography,** v. 40, n. 1, p. 82-92, 2002.

DOMINGUES, Carolina Francisco**.** Plantas e Produtos Marinhos para Tratamento da COVID-19. 2023. 103 f. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Algarve, Portugal, 2023.

DONG, Ensheng; DU, Hongru; GARDNER, Lauren. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 533-534, maio 2020.

ELY, E. Wesley *et al.* Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. T**he Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 4, p. 327-336, 2022.

EUROPEAN CENTER BIONFORMATICS INSTITUTE (EMBL-EBI). CheEMBL Database. Cambridge: European Molecular Biology Laboratory. Disponível em: https://www.ebi.ac.uk/chembl/. Acesso em 02. fev. 2026.

FALAVIGNA, Maicon *et al.* Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**,[S.L.], v. 34, n. 1, p. 1-12, mar. 2022.

(FDA), Food And Drug Administration. **Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of Baricitinib**. 2020. Disponível em: https://www.fda.gov/media/143823/download. Acesso em: 28 mar. 2025.

(FDA) Food and Drug Administration. **Using Machine Learning to Identify a Suitable Patient Population for Anakinra for the Treatment of COVID-19 Under the Emergency Use Authorization**. FDA, 2022. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/using-machine-learning-identify-suitable-patient-population-anakinra-treatment-covid-19-under. Acesso em: 02 dez. 2025.

FUNG, To Sing; LIU, Ding Xiang. Human coronavirus: host-pathogen interaction. **Annual review of microbiology**, v. 73, n. 1, p. 529-557, 2019.

FURNON, Wilhelm *et al*. Phenotypic evolution of SARS-CoV-2 spike during the COVID-19 pandemic. **Nature Microbiology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 77-93, 3 jan. 2025.

FREITAS, Paula Alexandre de *et al*. Rutina reduz perda de tecido adiposo induzida pela doxorrubicina e melhora atividade antioxidante. **Nutrivisa-Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 24 fev. 2024.

FREITAS, Felipe Augusto Marques de. UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO SOBRE A Ruta graveolens L. (RUTACEAE). **Revista Biodiversidade**, Amazonas, v. 20, n. 3, p. 111-120, set. 2021.

GANESHPURKAR, A.; SALUJA, A. K. The Pharmacological Potential of Rutin. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 2, p. 149–164, fev. 2017.

GABRIELSON, Stephen Walter. SciFinder. **Journal Of The Medical Library Association**, [S.L.], v. 106, n. 4, p. 588-590, 4 out. 2018. University Library System, University of Pittsburgh.

GATASHEH, Mansour K. Identifying key genes against rutin on human colorectal cancer cells via ROS pathway by integrated bioinformatic analysis and experimental validation. **Computational Biology And Chemistry**, [S.L.], v. 112, p. 108178, out. 2024.

GELLENONCOURT, S. *et al.* The spike-stabilizing D614G mutation interacts with S1/S2 cleavage site mutations to promote the infectious potential of SARS-CoV-2 variants. ***J. Virol***. 96, e01301-22 (2022).

GRALINSKI, Lisa E.; MENACHERY, Vineet D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 135, 2020.

GROUP, Recovery Collaborative *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 8, p. 693-704, 25 fev. 2021.

GOMES, Matheus Gabriel Moura. Mecanismos de invasão, replicação e tratamentos contra a covid-19: Uma revisão da literatura. 2024. 53 f. **TCC (Graduação)** - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, 2024.

GOOGLE. Deep Search. 2024. Disponível em: https://gemini.google/br/overview/deep-research/?hl=pt-BR. Acesso em: 18 dez. 2025.

GOLDONI, Emilly Caroline; FERREIRA, Luiza Miotto; SOARES, Ligia dos Santos Mendes Lemes. Uso de dexametasona no COVID-19: uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal Of Development**, v. 8, n. 12, p. 77850-77862, 8 dez. 2022.

GORDON CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, *et al.* Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. **J Biol Chem**. 2020;295(20):6785–97.

GONÇALVES, Carlos Frederico Lima *et al*. Flavonoid Rutin Increases Thyroid Iodide Uptake in Rats. Plos One, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 1-10, 4 set. 2013. **Public Library of Science (PLoS)**.

GONZALEZ, Karen J. *et al*. A general computational design strategy for stabilizing viral class I fusion proteins. **Nature Communications**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-13, 13 fev. 2024.

GUBAREV, Yury A. *et al*. Possible therapeutic targets and promising drugs based on unsymmetrical hetaryl-substituted porphyrins to combat SARS-CoV-2. Journal Of Pharmaceutical Analysis, v. 11, n. 6, p. 691-698, dez. 2021.

GURUNG, Arun Bahadur *et al.* An Updated Review of Computer-Aided Drug Design and Its Application to COVID-19. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 8853056, 2021.

HAMMOND, Jennifer *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 386, n. 15, p. 1397-1408, 14 abr. 2022.

HASHEMIAN, Seyed Mohammad Reza *et al*. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): a new approach to covid-19 therapy?. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 162, p. 114367, jun. 2023.

HASHIMOTO, Yaeko; SUZUKI, Takuji; HASHIMOTO, Kenji. Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 1898-1907, 7 jan. 2022.

HEMMAT N *et al* (2021) Os papéis das vias de sinalização na infecção por SARS-CoV-2; lições aprendidas com SARS-CoV e MERS-CoV. **Adv Virol** 166(3):675–696.

HICKMANN, Maria Fernanda Grossi *et al*. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. **Revista de Ciências da Saúde**, [*s. l*], v. 32, n. 3, p. 30-34, 28 out. 2020.

HOERTEL N *et al.* Associação entre o uso de antidepressivos e a redução do risco de intubação ou morte em pacientes hospitalizados com COVID-19: resultados de um estudo observacional. **Mol Psychiatry**. 2021;26:5199–212.

HONORATO, João Vargas. O RMSD das estruturas foi calculado usando o programa MMalign. 2015. 150 f. **Tese (Doutorado)** - Curso de Bioinformática, Centro de Interunidades em Bioinformática, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

HORVATH, Dragos. A virtual screening approach applied to the search for trypanothione reductase inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 40, n. 15, p. 2412-2423, 1997.

HORCAJADA, M.-N. *et al*. Oleuropein or rutin consumption decreases the spontaneous development of osteoarthritis in the Hartley guinea pig. Osteoarthritis And Cartilage, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 94-102, jan. 2015.

HOWLEY, P. M; KNIPE, D.M. **Fields Virology: Fundamentals**. 7.ed.Philadelphia: Wolters Kluwer Healthy, 2023.

HU, Weihua et al. Strategies for pre-training graph neural networks. **arXiv preprint arXiv:1905.12265**, 2019.

HUANG, Yuan *et al*. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica,**v. 41, n. 9, p. 1141-1149, 2020.

HUANG, Kexin *et al.* Therapeutics data commons: Machine learning datasets and tasks for drug discovery and development. **arXiv preprint arXiv:2102.09548**, 2021.

HYAMS, C. *et al.* Gravidade da infecção por Omicron (B.1.1.529) e Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 entre adultos hospitalizados: um estudo de coorte prospectivo em Bristol, Reino Unido. **Lancet Reg. Saúde Eur.** 25, 100556 (2023).

IBRAHIM, Mahmoud A.A. *et al*. Rutin and flavone analogs as prospective SARS-CoV-2 main protease inhibitors: *in silico* drug discovery study. **Journal Of Molecular Graphics And Modelling**, [S.L.], v. 105, p. 107904, jun. 2021.

INUKAI, Takayuki *et al.* PYRROLO PYRIMIDINE DERIVATVE. Titular: Ono Pharmaceutical Ltd.. JP n. WO 2015/068767 Al. Depósito: 14 maio 2015. Concessão: 03 nov. 2014.

JAVED, H. *et al*. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. Neuroscience,[S.L.], v. 210, p. 340-352, maio 2012.

JACKSON, Cody B. *et al*. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 5 out. 2021.

JI, Wei *et al.* Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 433-440, 2020.

JUNG, Chan Hun *et al*. Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. Archives Of Pharmacal Research, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 1599-1607, dez. 2007.

KAKAVANDI, S. *et al.* Proteínas estruturais e não estruturais no SARS-CoV-2: aspectos potenciais para o tratamento da COVID-19 ou prevenção da progressão de doenças relacionadas. ***Cell Commun Signal* 21** , 110 (2023).

KASMI, Yassine et al. Coronaviridae: 100,000 years of emergence and reemergence. In: **Emerging and reemerging viral pathogens**. Academic Press, 2020. p. 127-149.

KALIL, Andre C. *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 9, p. 795-807, 4 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2031994.

KIM, Sunghwan *et al.* PubChem 2023 update. **Nucleic acids research**, v. 51, n. D1, p. D1373-D1380, 2023.

KANDWAL, Shubhangi; FAYNE, Darren. Genetic conservation across SARS-CoV-2 non-structural proteins – Insights into possible targets for treatment of future viral outbreaks. **Virology**, v. 581, p. 97-115, abr. 2023.

KIRTIPAL, Nikhil; BHARADWAJ, Shiv; KANG, Sang Gu. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics And Evolution**, v. 85, p. 104502, nov. 2020.

KINERET (Anakinra). Prescribing information and instructions for use [recurso eletrônico]. Swedish Orphan Biovitrum, 2025. Disponível em: https://www.kineretrx.com/. Acesso em: 02 dez. 2025.

KREFT, S.; KNAPP, M.; KREFT, I. **Extraction of Rutin from Buckwheat (FagopyrumesculentumMoench) Seeds and Determination by Capillary Electrophoresis**. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 47, n. 11, p. 4649–4652, nov. 1999.

KOES, David Ryan; CAMACHO, Carlos J.. Shape-based virtual screening with volumetric aligned molecular shapes. **Journal Of Computational Chemistry**, [S.L.], v. 35, n. 25, p. 1824-1834, 22 jul. 2014.

KONINGS, F. *et al.* SARS-CoV-2 variants of interest and concern naming scheme conducive for global discourse. ***Nat. Microbiol***. 6, 821–823 (2021).

LAI, Chih-Cheng *et al.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.

LE GUILLOUX, V; SCMIDTKE, P; TUFFERY, P. Fpocket: an open source platform for ligand pocket detection. **BMC Bioinformatics**, v.10, p.168, 2009.

LEE, Wei-Han *et al*. Neuralfp: out-of-distribution detection using fingerprints of neural networks. In: **2020 25th International Conference on Pattern Recognition (ICPR)**. IEEE, 2021. p. 9561-9568.

LENZE EJ *et al.* Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. JAMA**. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300.

LI, Guangd *et al.* Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 449-475, 19 abr. 2023.

LIN, Xingyu; LU, Tingting. CDK INHIBITOR AND APPLICATION THEREOF. BEIJING n. WO 2020/207260 Al. Depósito: 08 abr. 2019. Concessão: 15 out. 2020.

LIPINSKI, C. A. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v.1, n.4, p.337-341, 2004.

LIU, B et al. Compounds as CDK small-molecule inhibitors and uses thereof. China n. WO 2016/015605 Al. Depósito: 24 jul. 2015. Concessão: 04 fev. 2020.

LIU, Shengchao *et al.* Practical model selection for prospective virtual screening. **Journal of chemical information and modeling**, v. 59, n. 1, p. 282-293, 2018.

LIU, Hejun; WILSON, Ian A. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 310, n. 1, p. 76-92, 22 maio 2022.

LOW, Zheng Yao *et al*. SARS-CoV-2 Non-Structural Proteins and Their Roles in Host Immune Evasion. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 9, p. 1-14, 8 set. 2022.

MARCONI, Vincent C *et al*. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 1407-1418, dez. 2021.

MARIUZZO, Izabella Costa Almeida *et al.* VACINAS DE MRNA: mecanismo de imunogenicidade e eficácia comparada a outras plataformas vacinais. B**razilian Journal Of Implantology And Health Sciences**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 2548-2561, 15 out. 2024.

MEDICINE, National Library Of. AKT1 AKT serina/treonina quinase 1 [Homo sapiens (humano). 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/207. Acesso em: 15 dez. 2025.

MENG, X.Y. et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, 2011.

MENSA, Stefano *et al.* Quantum machine learning framework for virtual screening in drug discovery: a prospective quantum advantage. **Machine Learning: Science and Technology**, v. 4, n. 1, 2023.

MELO FILHO, André Luiz Almeida de *et al*. A Hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19, uma revisão sistemática de estudos controlados randomizados. Brasília Médica, [S.L.], v. 61, p. 1-7, set. 2023. **GN1 Sistemas e Publicações** Ltda.

MERCK & CO INC; SAHOO, Soumya P; CHEN, Meng-Hsin; DYKSTRA, Kevin D; KOYAMA, Hiroo; MEINKE, Peter T; O'KEEFE, Stephen J; YANG, Ginger Xu-Qiang. WO2009152072A1. 2009. Patente internacional.

MINU, Maliha Khandoker *et al*. In-vitro and in-silico evaluation of rue herb for SARS-CoV-2 treatment. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 143, p. 113318, dez. 2024.

MIROSHNYCHENKO, Kateryna V.; SHESTOPALOVA, Anna V.. Combined use of the hepatitis C drugs and amentoflavone could interfere with binding of the spike glycoprotein of SARS-CoV-2 to ACE2: the results of a molecular simulation study. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, v. 40, n. 19, p. 8672-8686, 26 abr. 2021.

MORRIS, Garrett M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.

MOHSEN, Amira Mohamed; WAGDI, Marwa Anwar; SALAMA, Abeer. Rutin loaded bilosomes for enhancing the oral activity and nephroprotective effects of rutin in potassium dichromate induced acute nephrotoxicity in rats. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-14, 11 out. 2024.

MODANWAL, Shristi; MISHRA, Ashutosh; MISHRA, Nidhi. Exploration of rutin derivatives as potential inhibitors of prostate cancer signaling pathways: a comprehensive in-silico study. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 746, p. 151279, fev. 2025.

MUKHERJEE, Srayanta; ZHANG, Yang. MM-align: a quick algorithm for aligning multiple-chain protein complex structures using iterative dynamic programming. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 11, p. 83-86, 14 maio 2009.

MUTHENNA, P. *et al*. Inhibition of advanced glycation end-product formation on eye lens protein by rutin. **British Journal Of Nutrition**, v. 107, n. 7, p. 941-949, 25 ago. 2011.

NAJAFI, Abouzar; MOHAMMADI, Hossein; SHARIFI, Seyed Davood. Enhancing post-thaw quality of ram epididymal sperm by supplementation of rutin in cryopreservation extender. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 5 jul. 2023.

NARKHEDE, Yogesh B; GONZALEZ, Karen J; STRAUCH, Eva-Maria. Targeting Viral Surface Proteins through Structure-Based Design. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1320-1330, 8 jul. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Bethesda: Nationatl Library of Medicine. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em 13. mar. 2026.

NEGAHDARI, R. *et al.* **Therapeutic benefits of rutin and its nanoformulations**. Phytotherapy Research, v. 35, n. 4, p. 1719–1738, 15 out. 2020.

NICHOLLS, Anthony *et al*. Molecular Shape and Medicinal Chemistry: a perspective. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 53, n. 10, p. 3862-3886, 27 maio 2010.

NIEOCZYM, Dorota *et al*. Effect of quercetin and rutin in some acute seizure models in mice. P**rogress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, v. 54, p. 50-58, out. 2014.

NONES, Jader *et al*. The flavonoids hesperidin and rutin promote neural crest cell survival. **Cell And Tissue Research**, [S.L.], v. 350, n. 2, p. 305-315, 2 ago. 2012.

O'BOYLE, Noel M. *et al.* Open Babel: An open chemical toolbox. **Journal of cheminformatics**, v. 3, n. 1, p. 1-14, 2011.

O'CONNOR, S.J. *et al.* Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-ylamine IGF-1R kinase inhibitors for the treatment of cancer and other hyperproliferative diseases. Japan Patent JP 5116687 B2, 2 Nov. 2006; 9 Jan. 2013.

OMS-Why is COVID-19 data being presented as weekly statistics? Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Acesso em: 8 abr. 2024.

OMS. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1 (Acessado em 30 de maio de 2024).

OMER, Samia E. *et al.* Drug repurposing for SARS-CoV-2 main protease: molecular docking and molecular dynamics investigations. **Biochemistry And Biophysics Reports**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1-16, mar. 2022.

OPENAI. ChatGPT: large language model. 2022. Disponível em: https://chat.openai.com/. Acesso em: 18 dez. 2025.

OWEN, Dafydd R. *et al*. An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. **Science**, [S.L.], v. 374, n. 6575, p. 1586-1593, 24 dez. 2021.

PATAPOUTIAN, Ardem; REICHARDT, Louis F. Roles of Wnt proteins in neural development and maintenance. **Current Opinion In Neurobiology**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 392-399, jun. 2000.

PRAVIN, Badhe *et al*. Assessing the antioxidant properties of Naringin and Rutin and investigating their oxidative DNA damage effects in breast cancer. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-20, 3 jul. 2024.

PEKAR, J. E. *et al.* The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. ***Science*** 377, 960–966 (2022).

PIETRCOLA F, Pedro BS, Manuel J (2021) Direcionando a autofagia para neutralizar o estresse oxidativo associado à obesidade. **Antioxidantes** 10(1):102.

RADUSKY, L. G. *et al.* An integrated structural proteomics approach along the druggable genome of *Corynebacterium pseudotuberculosis* species for putative druggable targets. **BMC Genomics**, v.16, Suppl. 5, S9, 2015.

RAUSCH, J. W., Capoferri, A. A., Katusiime, M. G., Patro, S. C. & Kearney, M. F. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. ***Proc. Natl Acad. Sci****. USA* 117, 24614–24616 (2020).

REGO, Nicholas; KOES, David. 3DMOL.JS: Molecular visualization with WebGL. **Bioinformatics**, v.31. n.8, p.13221324, 12 Dez.2014

ROLTA, Rajan *et al*. Phytocompounds of Rheum emodi, Thymus serpyllum, and Artemisia annua Inhibit Spike Protein of SARS-CoV-2 Binding to ACE2 Receptor: *in silico* approach. **Current Pharmacology Reports**, v. 7, n. 4, p. 135-149, 15 jul. 2021.

RYU, Y. B, *et al* (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. ***Bioorganic & Medicinal Chemistry***, 18(22), 7940–7947. 10.1016/j.bmc.2010.09.035

RYLSKI, M. The analgesic action of some flavonoids in the hot plate test. **Acta Physiol Pol**, [*s. l*], v. 8, n. 3, p. 385-388, mar. 1979.

SAKANDER, Norein *et al*.A path from synthesis to emergency use authorization of molnupiravir as a COVID-19 therapy. **Bioorganic Chemistry**, v. 147, n. 2, p. 1-12, jun. 2024.

SALENTIN S, SCHREIBER S, HAUPT VJ, et al. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profiler. **Nucleic Acids Res** 2015;43(W1):W443-7.

SAITO, Akatsuki *et al.* Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA. 2.75 variant. **Cell host & microbe**, v. 30, n. 11, p. 1540-1555. e15, 2022.

SAÚDE, Ministério da. Coronavírus Brasil. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 30 nov. 2025.

SAÚDE, Ministério da. Instrução Normativa do Calendário Nacional de Vacinação, 2025.

SELVARAJ, Gurudeeban. Anti-nociceptive effect in mice of thillai flavonoid rutin. **Biomed Environ Sci**, [*s. l*], v. 27, n. 4, p. 295-299, abr. 2014.

SILVESTRINI, Lucia et al. The dimer-monomer equilibrium of SARS-CoV-2 main protease is affected by small molecule inhibitors. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 29 abr. 2022.

SCHREZENMEIER, Eva; DÖRNER, Thomas. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nature Reviews Rheumatology, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 155-166, 7 fev. 2020.

SCHULLER, Simone *et al*. Idiopathic chylothorax and lymphedema in 2 whippet littermates. Can Vet J, [*s. l*], v. 52, n. 11, p. 1243-1245, nov. 2011. Steiner, S. et al. Biologia do SARS-CoV-2 e interações com o hospedeiro. ***Nat. Rev. Microbiol***.

SONG, Ge *et al*. Broadly neutralizing antibodies targeting a conserved silent face of spike RBD resist extreme SARS-CoV-2 antigenic drift. Cell Reports, [S.L.], v. 44, n. 7, p. 115948, jul. 2025.

SOUTH, Andrew M.; DIZ, Debra I.; CHAPPELL, Mark C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 2020.

SOUZA, Camila Andrade de *et al*. O PAPEL DA INTELIGENCIA ARTIFICIAL NA DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS. Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences, [S.L.], v. 6, n. 11, p. 650-663, 2 nov. 2024. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**.

SOUZA, Pedro F. N. *et al*. ACE2-derived peptides interact with the RBD domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein, disrupting the interaction with the human ACE2 receptor. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, [S.L.], v. 40, n. 12, p. 5493-5506, 10 jan. 2021. Informa UK Limited.

STEINER, Silvio *et al*. SARS-CoV-2 biology and host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 206-225, 15 jan. 2024. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41579-023-01003-z.

SUÁREZ, Rosa M. *et al.* Inhibitors of the TAM subfamily of tyrosine kinases: synthesis and biological evaluation. European Journal Of Medicinal Chemistry, [S.L.], v. 61, p. 2-25, mar. 2013. **Elsevier BV**.

SULTANA, J. *et al.* Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. **Front. Pharmacol**. 11, 1–13 (2020).

SUNSERI, Jocelyn; KOES, David Ryan. Pharmit: interactive exploration of chemical space. **Nucleic Acids Research**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 442-448, 19 abr. 2016. Oxford University Press (OUP).

SWANSON, Kyle *et al*. ADMET-AI: a machine learning admet platform for evaluation of large-scale chemical libraries. Bioinformatics, [S.L.], v. 40, n. 7, p. 1-3, 24 jun. 2024. **Oxford University Press (OUP)**.

TACHDJIAN, Catherine, Tachdjian *et al.* Sweet flavor modifier. EUA n. EP-2880031-B1. Depósito: 17 jun. 2020. Concessão: 17 jun. 2020.

THAKUR, Abhinay *et al*. Molecular docking and dynamic simulation of approved drugs targeting against spike protein (6VXX) of 2019-nCoV (novel coronavirus). **Journal Of The Indian Chemical Society**, [S.L.], v. 99, n. 8, p. 100571, ago. 2022.

TANRIKULU, Yusuf; KRÜGER, Björn; PROSCHAK, Ewgenij. The holistic integration of virtual screening in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 7-8, p. 358-364, abr. 2013.

TAY, Matthew Zirui *et al*. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020.

TEGALLY, H. *et al.* Surgimento das linhagens SARS-CoV-2 Omicron BA.4 e BA.5 na África do Sul. ***Nat. Med***. 28, 1785–1790 (2022).

TEMAL-LAIB, Taoues *et al.* Fused pyrimidine compounds and phramaceutical compositions thereof for the tratment of fibrotic diseases. FR n. WO 2021/032323 A1. Depósito: 17 fev. 2020. Concessão: 21 fev. 2021.

TOELZER, Christine *et al*. The free fatty acid–binding pocket is a conserved hallmark in pathogenic β-coronavirus spike proteins from SARS-CoV to Omicron. Science Advances, v. 8, n. 47, p. 1-17, 23 nov. 2022. **American Association for the Advancement of Science (AAAS)**.

TOUSSI, Sima S *et al*. Therapeutics for COVID-19. **Nature Microbiology**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 771-786, 4 maio 2023.

TROTT, O; OLSON, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v.31, p.455-461, 2010.

UGUSMAN, Azizah *et al*. Role of Rutin on Nitric Oxide Synthesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. **The Scientific World Journal**, [S.L.], v. 2014, p. 1-9, 2014.

VAZ, E. S. Reposicionamento de fármacos na pandemia de COVID-19: fundamentos e panorama de estudos clínicos. 2022. no. 56. **Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

VÁSQUEZ, J., García, R., Llinares, P. *et al.* Sobre a relevância da definição da consulta no desempenho da triagem virtual baseada em ligantes 3D. J **Comput Aided Mol Des** 38, 18 (2024).

VIANA, R. *et al.* Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern África. ***Nature*** 603, 679–686 (2022).

WAN, Yushun *et al.* Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of sars coronavirus. **Journal Of Virology**, v. 94, n. 7, p. 93-94, 17 mar. 2020.

WANG, Haidong *et al*. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of covid-19-related mortality, 2020∶21. The Lancet, [S.L.], v. 399, n. 10334, p. 1513-1536, abr. 2022.

WANG, Lin-Fa *et al.* Review of bats and SARS. Emerging infectious diseases, v. 12, n. 12, p. 1834, 2006.

WANG, Qing *et al. In Silico* Discovery of Small Molecule Modulators Targeting the Achilles' Heel of SARS-CoV-2 Spike Protein. **Acs Central Science**, v. 9, n. 2, p. 252-265, 8 fev. 2023.

WANG, Q. *et al.* Propriedades alarmantes de evasão de anticorpos das subvariantes SARS-CoV-2 BQ e XBB crescentes. ***Cell*** 186, 279–286.e8 (2023).

WANG Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, *et al.* Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. **Cell.** 2020;181:894–904.e9.

WILLIAMS, T. *et al.* Gnuplot 4.6: An interactive plotting program, 2012. **URL http://www. gnuplot. info,** v. 56, 2017.

WHO. SARS: lessons from a new disease. The World Health Report; 2003. p. 71–8. Available at: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf? ua51.

WHO, 2013 Novel coronavirus infection — update as of 12 May 2013. Geneva: World Health Organization (http://www.who.int/csr/don/2013_05_12/en/index.html. opens in new tab)./ https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratorysyndrome-coronavirus-mers#tab=tab_2

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 11, Outubro de 2022.

XAVIER, Júlio César Alburquerque. Rankadmet: Uma ferramenta para classificação e interpretação de predições farmaocinéticas e toxicológicas. 2025. 48 f. **TCC (Graduação)** - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2025.

XIONG, Guoli *et al*. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of admet properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. 1, p. 5-14, 24 abr. 2021.

XU, Zhe *et al.* **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome**. The Lancet respiratory medicine, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.

YAN, Weizhu *et al*. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies.**Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 26, 2022.

YANG, Li *et al*. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-8, 25 jul. 2020.

YANG, Kevin *et al*. Analyzing Learned Molecular Representations for Property Prediction. **Journal Of Chemical Information And Modeling**, v. 59, n. 8, p. 3370-3388, 30 jul. 2019.

YADAV, Rohitash *et al.* Molecular docking, DFT analysis, and dynamics simulation of natural bioactive compounds targeting ACE2 and TMPRSS2 dual binding sites of spike protein of SARS CoV-2. **Journal Of Molecular Liquids**, v. 342, p. 1-12, nov. 2021.

YU, S., Yan, H., Zhang, L., Shan, M., Chen, P., Ding, A., & Li, S. F. (2017). A review on the phytochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics of amentoflavone, a naturally-occurring biflavonoid. ***Molecules***, 22(2), 299. 10.3390/molecules22020299

ZHANG, B. *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. **Preprint at *medRxiv*** https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191 (2020).

ZHANG, L. *et al.* Lipid bilayer degradation induced by SARS-CoV-2 spike protein as a potential mechanism of cell injury. ***Scientific Reports***, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021.

ZHANG, Yazhuo *et al.* Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. **Molecular Cancer**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-11, 19 fev. 2018.

ZHOU, Peng *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

APÊNDICE I – CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DAS NSPs

NSPs	DESCRIÇÃO
NSP1	• Inibe a tradução de mRNAs do hospedeiro ao se ligar à subunidade ribossômica 40S, bloqueando o canal de entrada do mRNA. • Interfere na exportação nuclear de mRNA via interação com o complexo NXF1-NXT1 e recruta exonucleases (como Xrn1) para clivagem de mRNAs celulares. • Favorece a tradução de mRNAs virais que contêm a estrutura SL1 na 5′-UTR, escapando da inibição. • Inibe vias antivirais (IFN, JAK/STAT, NF-κB) e contribui para evasão imune. • Apontada como alvo para drogas como montelucaste e mitoxantrona.
NSP2	• Menos caracterizadas funcionalmente. Menos conservada (68% com SARS-CoV-1); possui motivo do tipo fita de zinco (Zn ribbon) com quatro resíduos de cisteína coordenando um íon Zn^{2+}, conservado em vários CoVs.
NSP3	• Remove modificações ISG15 em proteínas alvo via domínio Plpro. • Inibe a fosforilação de MDA5, IRF3 e TBK1. • Prejudica as vias de sinalização JAK/STAT, MDA5, NF-κB e IFN
NSP4	• Proteína transmembrana componente do complexo de replicação. Conservada no terminal C e apresenta 90,8% de similaridade com SARS-CoV-1.
NSP5 (Mpro/3CLpro)	• Principal protease viral do SARS-CoV-2, altamente conservada, responsável pela clivagem das poliproteínas pp1a e pp1ab. • Contém díade catalítica Cys145-His41 essencial à atividade proteolítica. • Atua na evasão imune ao inibir as vias RIG-I;MAVS e IRF3/NF-κB, suprimindo a produção de IFN-β e ISGs. • Facilita a degradação de MAVS (via ubiquitinação em K136) e cliva RIG-I no resíduo Q10. • Inibe STAT1 por degradação autofágica. • Alvo validado por inibidores como 2CN115 e ivermectina, que reduzem a replicação viral.
NSP6	• Proteínas transmembrana que atua na formação de organelas de replicação ao interagir com NSP3 e NSP4. • Modula a autofagia ao restringir a expansão de

	autofagossomos. • Inibe a resposta imune inata ao reduzir a fosoforilação de IRF3 e ativação de TBK1. • Bloqueia a via JAK/STAT ao inibir a fosforrilação de STAT1/STAT2. • Interage com ATP6AP1, suprimindo a acidificação lisossomal e induzindo piroptose via ativação do inflamassomo NLRP3. • Apontada como alvo potencial de compostos como vitamina D3, metformina, polidatina, haloperidol e dextrometorfano.
NSP7	• Suprime a sinalização de IFN-α. • Formação e atividade da maquinaria de síntese de RNA.
NSP8	• Cofator da RNA polimerase viral (NSP12), forma complexo funcional com NSP7 e amplia a superfície de ligação ao RNA molde. • Suprime respostas antivirais mediadas por MDA5 ao interferir na poliubiquitinação e sinalização de MAVS, reduzindo a ativação de TBK1, IRF3 e NF-κB. • Diminui a secreção de IFN-β e citocinas pró-inflamatórias. • Alvo potencial para antivirais que bloqueiem a montagem do complexo de replicação viral.
NSP9	• Participa da replicação viral. • Conserva dois resíduos de glicina (G100 e G104) e um motivo GXXXG que permite dimerização por hélice α. • Alvo potencial para conivaptan e telmisartan.
NSP10	• Cofator essencial das enzimas NSP14 (ExoN) e NSP16 (2′-O-MTase). • Envolvida também no processo de replicação viral. • Estudos sugerem potencial como PAMP e como alvo terapêutico pan-coronavírus, com inibidores identificados como isobavachalcona e sofalcona.
NSP11	• Pequeno peptídeo, sua função ainda é pouco compreendida e geralmente não é incluído nas análises funcionais mais aprofundadas.
NSP12 (RdRp)	• RNA polimerase dependente de RNA, essencial na replicação do genoma viral. • Apresenta sete motivos catalíticos altamente conservados entre coronavírus. • Interage também com NSP5, NSP9 e NSP13. • Alvo do Remdesivir.
NSP13	• Helicase viral com canal de ligação ao RNA altamente conservado (>90%). • Também interage com NSP8 no complexo de replicação.

	• Atua em conjunto com NSP10, NSP14 e NSP16 para o encapsulamento do mRNA viral. • Inibidores potenciais cefarantina e compostos como benzotriazol, imidazol e quinolinas que interferem na atividade ATPase/helicase.
NSP14	• Enzima bifuncional com atividade exoribonuclease (ExoN) e N7-metiltransferase. • Atua em complexo com a NSP10. • Inibidores potenciais incluem ritonavir.
NSP15	• Endoribonuclease conservada (NendoU), cliva o RNA viral em uridilatos, limitando o acúmulo de dsRNA detectado pelo sistema imune. • Evasão imune ao prevenir a ativação de sensores MDA5 e IRF3. • Potenciais inibidores incluem fitoquímicos e naturais como curcumina, ácido ursônico, sarsasapogenina, epigalocatequina, ácido glicirrízico.
NSP16	• 2′-O-metiltransferase (2’O-MTase) que, junto à NSP10, modifica o RNA viral para evasão imune. • Conserva resíduos importantes no sítio de ligação ao SAM, como Lys46, Asp130, Lys170 e Glu203.

Fonte: (Kandwal; Fayne, 2023); (Low *et al*., 2022); (Aleebrahim-Dehkordi *et al*., 2023)

APÊNDICE II– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8SDG-*POCKET* 66

ID	AFFINITY	RANK	PFQ	ABS	DIS	MET	EXC	TOX	PESO M	logP	HBA	HBD	LIP	QED	SC	TPSA
PubChem-122613812	-10,270	0,037	0,313	0,563	0,667	0,375	0,167	0,306	447,515	3,687	8,000	4,000	4,000	0,442	0,000	123,880
PubChem-22347260	-11,6	0,038	0,250	0,563	0,500	0,250	0,167	0,250	461,501	3,400	8,000	3,000	4,000	0,417	0,000	119,980
PubChem-22346669	-11,782	0,038	0,250	0,563	0,500	0,250	0,167	0,278	477,956	3,914	8,000	3,000	4,000	0,398	0,000	119,980
PubChem-22347190	-11,8	0,039	0,188	0,563	0,500	0,250	0,167	0,222	443,511	3,261	8,000	3,000	4,000	0,433	0,000	119,980
PubChem-67132068	-12,107	0,039	0,313	0,750	0,500	0,375	0,333	0,250	485,454	3,857	6,000	3,000	4,000	0,320	0,000	125,110
PubChem-56597160	-11,815	0,039	0,250	0,750	0,333	0,438	0,333	0,222	456,510	3,186	7,000	3,000	4,000	0,372	0,000	134,240
PubChem-141726158	-11,225	0,039	0,250	0,563	0,667	0,375	0,333	0,306	439,470	3,167	8,000	4,000	4,000	0,363	0,000	127,900
PubChem-22346873	-11,579	0,039	0,313	0,625	0,500	0,250	0,167	0,278	522,407	4,023	8,000	3,000	3,000	0,362	0,000	119,980
PubChem-71513145	-12,1	0,040	0,188	0,563	0,667	0,313	0,167	0,278	445,502	3,069	7,000	3,000	4,000	0,435	1,000	110,750
PubChem-144778074	-10,288	0,040	0,125	0,688	0,500	0,313	0,333	0,250	466,925	3,189	7,000	3,000	4,000	0,505	0,000	118,710
PubChem-44547198	-14,1	0,041	0,375	0,625	0,500	0,250	0,333	0,222	513,508	4,474	6,000	3,000	3,000	0,293	0,000	125,110
PubChem-20817287	-12,773	0,043	0,313	0,688	0,500	0,250	0,167	0,333	497,563	3,324	9,000	5,000	4,000	0,231	0,000	161,790
PubChem-123800009	-11,841	0,043	0,250	0,688	1,000	0,313	0,333	0,333	481,482	4,340	6,000	4,000	4,000	0,344	1,000	121,610
Z1623723562	-12,075	0,043	0,250	0,750	0,833	0,313	0,333	0,583	448,531	2,848	6,000	5,000	4,000	0,308	1,000	132,520
PubChem-136147962	-11,408	0,044	0,250	0,688	1,000	0,375	0,500	0,278	491,857	4,559	5,000	4,000	4,000	0,427	1,000	115,980
PubChem-154860618	-11,563	0,044	0,250	0,688	0,833	0,313	0,333	0,333	448,531	2,848	6,000	5,000	4,000	0,308	1,000	132,520
CHEMBL3648691	-9,042	0,045	0,125	0,563	0,667	0,188	0,167	0,306	442,474	2,116	8,000	3,000	4,000	0,565	2,000	127,980
PubChem-70314279	-12,9	0,045	0,188	0,500	0,500	0,250	0,500	0,278	479,610	2,333	8,000	4,000	4,000	0,430	1,000	126,430
PubChem-44547199	-11,044	0,045	0,313	0,688	0,500	0,438	0,333	0,250	471,427	3,549	6,000	3,000	4,000	0,332	0,000	125,110
PubChem-58529387	-12,368	0,046	0,250	0,563	0,667	0,313	0,167	0,278	456,529	3,565	8,000	3,000	4,000	0,381	0,000	112,080
Colchicina	-9,2	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167	399,443	2,872	6,000	1,000	4,000	0,833	1,000	83,090
Baracitinibe	-10	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139	371,426	1,096	7,000	1,000	4,000	0,717	0,000	120,560
Paxlovid	-8,9	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028	499,534	1,097	5,000	3,000	4,000	0,565	6,000	131,400
Hidroxicloroquina	-8,5	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25	335,879	3,783	4,000	2,000	4,000	0,732	1,000	48,390
Dexametasona	-8,4	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139	392,467	1,896	5,000	3,000	4,000	0,667	8,000	94,839
Cloroquina	-8,5	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222	319,880	4,811	3,000	1,000	4,000	0,756	1,000	28,160
Monulpiravir	-8,4	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194	329,309	-1,137	10,000	4,000	4,000	0,389	4,000	143,140
Remdesivir	-10	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167	602,585	2,312	13,000	4,000	2,000	0,164	6,000	203,550
Anankira	-9,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083	509,566	0,917	11,000	3,000	2,000	0,114	2,000	173,510
Rutina	-10,6	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111	610,521	-1,687	16,000	10,000	1,000	0,140	10,000	269,430
Fluvoxamina	-7,9	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139	318,339	3,202	4,000	1,000	4,000	0,432	0,000	56,840
Nitazoxanide	-8,6	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444	307,287	3,803	7,000	1,000	4,000	0,401	0,000	111,430

Classificação dos compostos pelo Rankadmet: compreende o ID (identificação da molécula), AFFINITY (afinidade em kcal/mol), RANK (média dos 49 parâmetros avaliados), PFQ (propriedades físico-químicas), ABS (absorção), DIS (distribuição), MET (metabolismo), EXC (excreção), TOX (toxicidade), PESO M (peso molecular), LogP (Lipofilicidade), HBA (aceitadores de ligações de hidrogênio), HBD (doadores de ligações de hidrogênio, LIP (regras de Lipinski), QED (estimativa quantitativa de semelhança com fármacos), SC (estereocentros atômicos), TPSA (área de superfície polar topológica). ID: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (vermelho); Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis.
Fonte: Rankadmet.

APÊNDICE III– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8FEZ-*POCKET* 228

ID	AFFINITY	RANK	PFQ	ABS	DIS	MET	EXC	TOX	PESO M	logP	HBA	HBD	LIP	QED	SC	TPSA
CHEMBL3684348	-9,27569	0,037	0,313	0,563	0,833	0,313	0,167	0,278	466,451	5,584	6,000	2,000	3,000	0,356	0,000	84,730
PubChem-71285782	-10,27948	0,038	0,375	0,563	0,833	0,313	0,333	0,250	523,594	3,876	9,000	3,000	3,000	0,368	0,000	129,290
CHEMBL3684342	-8,11861	0,038	0,313	0,813	0,667	0,313	0,333	0,306	460,497	5,314	7,000	2,000	3,000	0,370	0,000	93,960
CHEMBL3684366	-9,29898	0,039	0,313	0,813	0,833	0,313	0,167	0,278	448,461	5,445	6,000	2,000	3,000	0,376	0,000	84,730
PubChem-143141127	-10,43238	0,039	0,250	0,750	0,500	0,313	0,333	0,306	453,510	3,164	9,000	3,000	4,000	0,347	1,000	139,760
PubChem-117832109	-10,22622	0,040	0,313	0,625	0,833	0,438	0,167	0,194	493,589	4,391	8,000	4,000	4,000	0,414	1,000	133,300
PubChem-117832166	-10,4	0,040	0,313	0,625	0,667	0,500	0,000	0,194	481,578	4,186	8,000	4,000	4,000	0,439	1,000	133,300
CHEMBL3403678	-10,34335	0,040	0,313	0,750	0,833	0,313	0,333	0,333	462,492	4,915	8,000	2,000	4,000	0,377	1,000	126,290
CHEMBL3684338	-8,41217	0,040	0,313	0,813	0,833	0,375	0,333	0,306	460,497	5,314	7,000	2,000	3,000	0,370	0,000	93,960
Z4898059645	-10,5	0,040	0,250	0,625	0,667	0,250	0,333	0,278	429,440	2,891	7,000	3,000	4,000	0,393	1,000	134,490
CSSS03546809442	-10,8	0,040	0,250	0,625	0,667	0,250	0,333	0,278	429,440	2,891	7,000	3,000	4,000	0,393	1,000	134,490
PubChem-117832112	-8,0516	0,040	0,375	0,688	0,500	0,375	0,167	0,167	513,624	3,963	10,000	4,000	3,000	0,400	1,000	151,120
CHEMBL3684370	-8,26955	0,041	0,313	0,750	0,833	0,313	0,333	0,361	455,481	5,856	6,000	2,000	3,000	0,327	0,000	89,090
PubChem-117832093	-10,9	0,041	0,375	0,625	0,500	0,500	0,167	0,194	513,624	4,106	10,000	4,000	3,000	0,398	1,000	151,120
CHEMBL3684361	-9,55762	0,041	0,313	0,750	0,833	0,313	0,333	0,278	448,461	5,445	6,000	2,000	3,000	0,376	0,000	84,730
CHEMBL3684341	-9,91255	0,041	0,313	0,813	0,833	0,375	0,333	0,306	444,498	5,614	6,000	2,000	3,000	0,370	0,000	84,730
CHEMBL3658769	-9,98634	0,042	0,250	0,688	0,833	0,438	0,333	0,306	413,485	3,553	5,000	4,000	4,000	0,409	2,000	107,620
CHEMBL3684358	-11.50	0,043	0,313	0,688	0,833	0,375	0,333	0,278	474,480	5,034	8,000	2,000	3,000	0,371	0,000	103,190
PubChem-118272888	-11,6	0,044	0,25	0,688	0,667	0,25	0,333	0,25	437,891	3,337	6,000	5,000	4,000	0,415	0,000	134,060
PubChem-117674117	-11,4	0,044	0,313	0,313	0,625	0,833	0,563	0,222	495,605	4,637	8,000	4,000	4,000	0,414	1,000	133,300
Colchicina	-6,9	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167	399,443	2,872	6,000	1,000	4,000	0,833	1,000	83,09
Baracitinibe	-8,4	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139	371,426	1,096	7,000	1,000	4,000	0,717	0,000	120,56
Paxlovid	-7,2	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028	499,534	1,097	5,000	3,000	4,000	0,565	6,000	131,4
Hidroxicloroquina	-7,9	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25	335,879	3,783	4,000	2,000	4,000	0,732	1,000	48,39
Dexametasona	-7,3	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139	392,467	1,896	5,000	3,000	4,000	0,667	8,000	94,839
Cloroquina	-7,9	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222	319,88	4,811	3,000	1,000	4,000	0,756	1,000	28,16
Monulpiravir	-7	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194	329,309	-1,137	10,000	4,000	4,000	0,389	4,000	143,14
Remdesivir	-8,8	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167	602,585	2,312	13,000	4,000	2,000	0,164	6,000	203,55
Anankira	-7,6	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083	509,566	0,917	11,000	3,000	2,000	0,114	2,000	173,51
Rutina	-10,2	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111	610,521	-1,687	16,000	10,000	1,000	0,14	10,000	269,43
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139	318,339	3,202	4,000	1,000	4,000	0,432	0,000	56,84
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444	307,287	3,803	7,000	1,000	4,000	0,401	0,000	111,43

Classificação dos compostos pelo Rankadmet: compreende o ID (identificação da molécula), AFFINITY (afinidade em kcal/mol), RANK (média dos 49 parâmetros avaliados), PFQ (propriedades físico-químicas), ABS (absorção), DIS (distribuição), MET (metabolismo), EXC (excreção), TOX (toxicidade), PESO M (peso molecular), LogP (Lipofilicidade), HBA (aceitadores de ligações de hidrogênio), HBD (doadores de ligações de hidrogênio, LIP (regras de Lipinski), QED (estimativa quantitativa de semelhança com fármacos), SC (estereocentros atômicos), TPSA (área de superfície polar topológica). ID: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (vermelho); Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis.
Fonte: Rankadmet.

APÊNDICE IV– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8H3E-*POCKET* 2

ID	AFFINITY	RANK	PFQ	ABS	DIS	MET	EXC	TOX	PESO M	logP	HBA	HBD	LIP	QED	SC	TPSA
CHEMBL3643301	-10,63013	0,037	0,313	0,688	0,833	0,313	0,333	0,361	424,468	3,799	8,000	3,000	4,000	0,439	0,000	142,500
CHEMBL4110891	-10,00288	0,041	0,250	0,500	0,500	0,313	0,333	0,194	481,560	3,782	7,000	3,000	4,000	0,351	2,000	121,610
CHEMBL484593	-10,37889	0,042	0,125	0,688	1,000	0,375	0,333	0,222	434,521	3,365	6,000	2,000	4,000	0,514	1,000	93,090
PubChem-166137957	-10,56635	0,042	0,063	0,750	0,500	0,188	0,167	0,250	413,481	2,515	6,000	4,000	4,000	0,493	0,000	113,120
PubChem-165414540	-11,5617	0,043	0,375	0,688	0,833	0,250	0,000	0,278	490,999	3,797	7,000	4,000	4,000	0,440	3,000	107,100
CHEMBL2347569	-12,4	0,044	0,250	0,688	0,500	0,313	0,167	0,278	441,426	3,639	7,000	3,000	4,000	0,383	0,000	117,590
ZINC000019126930	-10,44407	0,044	0,188	0,813	0,833	0,438	0,500	0,222	439,903	3,020	7,000	2,000	4,000	0,465	1,000	103,650
2325875972	-10,05833	0,045	0,250	0,625	0,667	0,250	0,333	0,278	414,465	3,520	6,000	3,000	4,000	0,418	1,000	96,370
PubChem-44555293	-11,3784	0,046	0,250	0,625	0,833	0,375	0,333	0,250	456,474	4,000	6,000	4,000	4,000	0,362	0,000	121,100
PubChem-11683906	-11,79201	0,046	0,125	0,750	0,833	0,500	0,333	0,250	454,486	2,973	5,000	3,000	4,000	0,562	1,000	109,420
CHEMBL2348247	-12,6	0,046	0,250	0,688	0,500	0,313	0,167	0,278	459,416	3,778	7,000	3,000	4,000	0,368	0,000	117,590
PubChem-153694167	-11,8	0,046	0,188	0,563	0,667	0,375	0,167	0,194	474,491	2,775	6,000	4,000	4,000	0,463	2,000	110,860
PubChem-135169748	-11,18547	0,048	0,250	0,625	0,500	0,250	0,000	0,333	502,844	3,344	8,000	3,000	3,000	0,394	0,000	120,300
CHEMBL4114812	-11	0,048	0,250	0,563	0,500	0,313	0,167	0,222	441,495	3,115	7,000	4,000	4,000	0,362	2,000	142,170
PubChem-68303446	-12	0,048	0,250	0,625	0,500	0,250	0,000	0,278	468,521	2,611	7,000	5,000	4,000	0,256	0,000	158,230
PubChem-146047247	-11,16099	0,048	0,375	0,500	0,500	0,375	0,000	0,361	469,553	2,749	8,000	4,000	4,000	0,352	3,000	123,750
ZINC000426496910	-10,54154	0,049	0,063	0,563	0,667	0,250	0,500	0,250	402,462	2,097	8,000	2,000	4,000	0,525	0,000	114,850
PubChem-67046986	-10,11903	0,049	0,313	0,625	0,500	0,375	0,333	0,194	501,500	1,634	9,000	5,000	3,000	0,312	1,000	191,420
PubChem-142975391	-10,28937	0,049	0,125	0,625	0,500	0,250	0,333	0,333	467,618	3,137	8,000	3,000	4,000	0,596	1,000	98,410
CHEMBL3665988	-10,54705	0,050	0,250	0,688	0,500	0,313	0,167	0,361	428,456	3,132	7,000	4,000	4,000	0,336	0,000	151,400
Colchicina	-7,1	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167	399,443	2,872	6,000	1,000	4,000	0,833	1,000	83,09
Baracitinibe	-9,3	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139	371,426	1,096	7,000	1,000	4,000	0,717	0	120,56
Paxlovid	-7,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028	499,534	1,097	5,000	3,000	4,000	0,565	6,000	131,4
Hidroxicloroquina	-7,7	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25	335,879	3,783	4,000	2,000	4,000	0,732	1	48,39
Dexametasona	-8,2	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139	392,467	1,896	5,000	3,000	4,000	0,667	8,000	94,839
Cloroquina	-8	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222	319,88	4,811	3,000	1,000	4,000	0,756	1	28,16
Monulpiravir	-8	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194	329,309	-1,137	10,000	4,000	4,000	0,389	4,000	143,14
Remdesivir	-7,9	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167	602,585	2,312	13,000	4,000	2	0,164	6,000	203,55
Anankira	-7,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083	509,566	0,917	11,000	3,000	2	0,114	2	173,51
Rutina	-7,3	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111	610,521	-1,687	16,000	10,000	1	0,14	10,000	269,43
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139	318,339	3,202	4,000	1,000	4,000	0,432	0	56,84
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444	307,287	3,803	7,000	1,000	4,000	0,401	0	111,43

Classificação dos compostos pelo Rankadmet: compreende o ID (identificação da molécula), AFFINITY (afinidade em kcal/mol), RANK (média dos 49 parâmetros avaliados), PFQ (propriedades físico-químicas), ABS (absorção), DIS (distribuição), MET (metabolismo), EXC (excreção), TOX (toxicidade), PESO M (peso molecular), LogP (Lipofilicidade), HBA (aceitadores de ligações de hidrogênio), HBD (doadores de ligações de hidrogênio, LIP (regras de Lipinski), QED (estimativa quantitativa de semelhança com fármacos), SC (estereocentros atômicos), TPSA (área de superfície polar topológica). ID: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (vermelho); Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis.
Fonte: Rankadmet.

APÊNDICE V– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8H3E-*POCKET* 3

ID	AFFINITY	RANK	PFQ	ABS	DIS	MET	EXC	TOX	PESO M	logP	HBA	HBD	LIP	QED	SC	TPSA
PubChem-66888113	-7,79118	0,036	0,313	0,750	0,833	0,438	0,333	0,333	491,599	5,134	7,000	3,000	3,000	0,315	0,000	100,520
PubChem-90828122	-9,12296	0,037	0,188	0,688	0,500	0,375	0,333	0,333	461,476	4,150	7,000	3,000	4,000	0,523	1,000	115,620
PubChem-90878515	-9,04526	0,037	0,188	0,688	0,500	0,313	0,333	0,333	443,486	4,011	7,000	3,000	4,000	0,546	1,000	115,620
PubChem-156449596	-6,10519	0,038	0,313	0,625	0,500	0,188	0,167	0,306	501,566	3,686	8,000	3,000	3,000	0,393	0,000	95,820
PubChem-156162870	-11,02746	0,038	0,313	0,688	0,833	0,313	0,167	0,389	500,578	4,510	7,000	3,000	3,000	0,373	0,000	94,790
CHEMBL3687167	-8,09015	0,039	0,125	0,688	0,500	0,188	0,333	0,278	416,485	3,262	8,000	2,000	4,000	0,637	0,000	97,020
PubChem-89501223	-9,46033	0,039	0,375	0,625	0,500	0,250	0,167	0,333	513,552	5,112	7,000	2,000	2,000	0,341	0,000	89,660
CHEMBL3691960	-7,93578	0,040	0,500	0,563	0,500	0,375	0,167	0,306	522,535	4,069	8,000	3,000	3,000	0,359	4,000	137,630
PubChem-91937627	-7,93578	0,040	0,500	0,563	0,500	0,375	0,167	0,306	522,535	4,069	8,000	3,000	3,000	0,359	4,000	137,630
PubChem-145006650	-11,3	0,040	0,250	0,625	0,667	0,313	0,333	0,250	460,561	4,066	8,000	2,000	4,000	0,449	0,000	83,790
PubChem-118452081	-10,24108	0,041	0,313	0,625	0,500	0,438	0,333	0,250	516,565	2,808	7,000	4,000	3,000	0,271	0,000	143,610
PubChem-67520653	-8,88277	0,041	0,313	0,563	0,833	0,313	0,167	0,306	454,509	5,066	7,000	2,000	3,000	0,394	0,000	94,790
PubChem-156163487	-8,49239	0,041	0,250	0,625	0,500	0,125	0,167	0,278	467,577	3,880	7,000	3,000	4,000	0,413	0,000	86,590
PubChem-90071661	-11,3	0,041	0,250	0,500	0,500	0,250	0,333	0,222	442,523	3,789	6,000	3,000	4,000	0,416	0,000	97,380
ChemDiv-E543-0410	-9,14272	0,041	0,250	0,750	0,833	0,563	0,333	0,278	466,476	3,831	5,000	3,000	4,000	0,359	0,000	107,940
PubChem-89501068	-6,76987	0,041	0,375	0,625	0,500	0,250	0,167	0,361	513,552	5,112	7,000	2,000	2,000	0,341	0,000	89,660
PubChem-66712011	-9,75072	0,042	0,250	0,563	0,833	0,125	0,167	0,250	454,534	4,110	7,000	3,000	4,000	0,420	0,000	92,580
PubChem-156084696	-13,1	0,042	0,188	0,563	0,500	0,313	0,500	0,167	469,553	3,124	8,000	2,000	4,000	0,468	0,000	115,82
PubChem-122668673	-11,4	0,043	0,250	0,563	0,500	0,188	0,167	0,278	464,524	4,033	8,000	3,000	4,000	0,411	1,000	92,58
PubChem-155203322	-12,5	0,043	0,313	0,563	0,500	0,125	0,167	0,194	518,641	3,652	8,000	3,000	3,000	0,458	0,000	100,000
Colchicina	-7,2	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167	399,443	2,872	6,000	1,000	4,000	0,833	1,000	83,09
Baracitinibe	-9,3	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139	371,426	1,096	7,000	1,000	4,000	0,717	0,000	120,56
Paxlovid	-7,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028	499,534	1,097	5,000	3,000	4,000	0,565	6,000	131,4
Hidroxicloroquina	-7,7	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25	335,879	3,783	4,000	2,000	4,000	0,732	1	48,39
Dexametasona	-8,2	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139	392,467	1,896	5,000	3,000	4,000	0,667	8,000	94,839
Cloroquina	-7,9	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222	319,88	4,811	3,000	1,000	4,000	0,756	1	28,16
Monulpiravir	-8	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194	329,309	-1,137	10,000	4,000	4,000	0,389	4,000	143,14
Remdesivir	-7,8	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167	602,585	2,312	13,000	4,000	2	0,164	6,000	203,55
Anankira	-7,5	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083	509,566	0,917	11,000	3,000	2	0,114	2	173,51
Rutina	-6,5	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111	610,521	-1,687	16,000	10,000	1	0,14	10,000	269,43
Fluvoxamina	-7,6	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139	318,339	3,202	4,000	1,000	4,000	0,432	0	56,84
Nitazoxanide	-7,8	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444	307,287	3,803	7,000	1,000	4,000	0,401	0	111,43

Classificação dos compostos pelo Rankadmet: compreende o ID (identificação da molécula), AFFINITY (afinidade em kcal/mol), RANK (média dos 49 parâmetros avaliados), PFQ (propriedades físico-químicas), ABS (absorção), DIS (distribuição), MET (metabolismo), EXC (excreção), TOX (toxicidade), PESO M (peso molecular), LogP (Lipofilicidade), HBA (aceitadores de ligações de hidrogênio), HBD (doadores de ligações de hidrogênio, LIP (regras de Lipinski), QED (estimativa quantitativa de semelhança com fármacos), SC (estereocentros atômicos), TPSA (área de superfície polar topológica). ID: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (vermelho); Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis.
Fonte: Rankadmet.

APÊNDICE VI– 20 MELHORES MOLÉCULAS DO SÍTIO 8DRU-*POCKET* 1

ID	AFFINITY	RANK	PFQ	ABS	DIS	MET	EXC	TOX	PESO M	logP	HBA	HBD	LIP	QED	SC	TPSA
PubChem-134455450	-8,06432	0,034	0,375	0,750	0,500	0,375	0,167	0,250	517,619	4,273	10,000	3,000	3,000	0,301	0,000	143,370
PubChem-134455453	-7,41072	0,034	0,375	0,750	0,500	0,375	0,167	0,250	517,619	4,273	10,000	3,000	3,000	0,301	0,000	143,370
PubChem-134455451	-7,74223	0,034	0,375	0,750	0,500	0,375	0,167	0,250	517,619	4,273	10,000	3,000	3,000	0,301	0,000	143,370
PubChem-134455611	-7,73397	0,035	0,500	0,563	0,500	0,375	0,333	0,222	533,618	3,593	11,000	3,000	2,000	0,298	0,000	144,640
PubChem-134456299	-8,03996	0,035	0,375	0,750	0,500	0,375	0,167	0,250	517,619	4,273	10,000	3,000	3,000	0,301	0,000	143,370
PubChem-144752646	-9,1095	0,035	0,500	0,750	0,833	0,188	0,500	0,333	541,619	4,533	10,000	4,000	3,000	0,224	0,000	161,480
PubChem-126756121	-8,58354	0,035	0,500	0,750	0,833	0,313	0,333	0,333	541,619	4,533	10,000	4,000	3,000	0,224	0,000	161,480
PubChem-134456036	-8,24104	0,035	0,500	0,563	0,500	0,375	0,333	0,250	533,618	3,593	11,000	3,000	2,000	0,298	0,000	144,640
Z1404519021	-7,81798	0,035	0,250	0,750	0,500	0,313	0,333	0,250	449,478	3,424	9,000	1,000	4,000	0,442	0,000	107,820
PubChem-56963447	-8,70126	0,035	0,438	0,688	0,833	0,250	0,333	0,250	588,591	3,712	9,000	4,000	3,000	0,352	0,000	142,630
PubChem-122512930	-11,5	0,036	0,375	0,563	0,667	0,125	0,167	0,222	537,599	4,490	8,000	2,000	3,000	0,342	0,000	111,070
ChemDiv-F127-0539	-7,51323	0,036	0,188	0,750	0,500	0,313	0,500	0,278	459,535	3,328	9,000	2,000	4,000	0,418	0,000	106,210
Z4262420519	-9,56733	0,036	0,250	0,625	0,500	0,375	0,333	0,278	440,467	3,011	8,000	3,000	4,000	0,394	0,000	132,230
1875321673	-9,56733	0,036	0,250	0,625	0,500	0,375	0,333	0,278	440,467	3,011	8,000	3,000	4,000	0,394	0,000	132,230
CHEMBL5275152	-9,02117	0,036	0,250	0,500	0,500	0,313	0,333	0,250	470,577	3,727	8,000	2,000	4,000	0,418	0,000	88,210
PubChem-164558627	-8,54381	0,036	0,438	0,750	0,667	0,188	0,500	0,250	522,893	3,960	11,000	2,000	2,000	0,344	0,000	116,190
PubChem-131964856	-11,3	0,037	0,313	0,688	0,500	0,250	0,333	0,250	477,532	3,953	9,000	2,000	4,000	0,390	1,000	123,400
CHEMBL3648851	-7,69785	0,037	0,250	0,625	0,667	0,313	0,167	0,306	497,522	3,609	8,000	3,000	4,000	0,475	1,000	115,090
PubChem-59375752	-125	0,037	0,375	0,688	0,833	0,313	0,333	0,250	590,132	3,437	10,000	3,000	3,000	0,419	0,000	121,680
PubChem-135137117	-11	0,037	0,188	0,625	0,5	0,313	0,333	0,222	458,497	3,744	7,000	1,000	4,000	0,498	0,000	97,04
Colchicina	-7,8	0,211	0,063	0,5	0,667	0,188	0,333	0,167	399,443	2,872	6,000	1,000	4,000	0,833	1,000	83,09
Baracitinibe	-8,9	0,219	0	0,688	0,5	0,125	0,833	0,139	371,426	1,096	7,000	1,000	4,000	0,717	0	120,56
Paxlovid	-8,5	0,22	0,25	0,625	0,667	0,188	0,667	0,028	499,534	1,097	5,000	3,000	4,000	0,565	6,000	131,4
Hidroxicloroquina	-7,4	0,268	0,125	0,438	0,333	0,375	0,333	0,25	335,879	3,783	4,000	2,000	4,000	0,732	1	48,39
Dexametasona	-8,4	0,303	0,188	0,688	0,667	0,125	0,833	0,139	392,467	1,896	5,000	3,000	4,000	0,667	8,000	94,839
Cloroquina	-7,1	0,341	0,125	0,5	0,333	0,375	0,5	0,222	319,88	4,811	3,000	1,000	4,000	0,756	1	28,16
Monulpiravir	-7,3	0,391	0,438	0,5	0,5	0	0,5	0,194	329,309	-1,137	10,000	4,000	4,000	0,389	4,000	143,14
Remdesivir	-9,2	0,414	0,625	0,563	0,5	0,313	0,667	0,167	602,585	2,312	13,000	4,000	2	0,164	6,000	203,55
Anankira	-8,3	0,527	0,438	0,313	0,333	0	0,833	0,083	509,566	0,917	11,000	3,000	2	0,114	2	173,51
Rutina	-10,4	0,554	0,938	0,188	0,333	0,063	0,333	0,111	610,521	-1,687	16,000	10,000	1	0,14	10,000	269,43
Fluvoxamina	-7	0,693	0,188	0,5	0,667	0,375	0,5	0,139	318,339	3,202	4,000	1,000	4,000	0,432	0	56,84
Nitazoxanide	-7,3	0,739	0,125	0,5	0,667	0,438	0,833	0,444	307,287	3,803	7,000	1,000	4,000	0,401	0	111,43

Classificação dos compostos pelo Rankadmet: compreende o ID (identificação da molécula), AFFINITY (afinidade em kcal/mol), RANK (média dos 49 parâmetros avaliados), PFQ (propriedades físico-químicas), ABS (absorção), DIS (distribuição), MET (metabolismo), EXC (excreção), TOX (toxicidade), PESO M (peso molecular), LogP (Lipofilicidade), HBA (aceitadores de ligações de hidrogênio), HBD (doadores de ligações de hidrogênio, LIP (regras de Lipinski), QED (estimativa quantitativa de semelhança com fármacos), SC (estereocentros atômicos), TPSA (área de superfície polar topológica). ID: moléculas encontradas no trabalho (cinza); Fármacos emergenciais (vermelho); Moléculas entre 0-0,300 (verde) indicam parâmetros favoráveis; 0,301-0,700 (amarelo) parâmetros intermediários; 0,701 a 1 (vermelho) parâmetros desfavoráveis.
Fonte: Rankadmet.