



A GERAÇÃO DE NOVOS CONHECIMENTOS NA QUÍMICA 2

Eleonora Celli Carioca Arenare
(Organizadora)



A GERAÇÃO DE NOVOS CONHECIMENTOS NA **QUÍMICA 2**

Eleonora Celli Carioca Arenare
(Organizadora)

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Elói Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenología & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

A geração de novos conhecimentos na química 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Eleonora Celli Carioca Arenare

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G354 A geração de novos conhecimentos na química 2 /
Organizadora Eleonora Celli Carioca Arenare. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-170-8

DOI 10.22533/at.ed.708212206

1. Química. I. Arenare, Eleonora Celli Carioca
(Organizadora). II. Título.

CDD 540

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A proposta implícita nessa coletânea fundamenta-se numa valorização eclética da pluralidade e diversidade, que reúne pesquisas que envolvem diversas linhas de abordagem, destacando-se por meio de tendências de estudos envolvendo a Ciência “Química”. Tendo como propósito principal disseminar e divulgar no meio acadêmico, envolvido com tal Ciência, informações provenientes de estudos e pesquisas desenvolvidas pela comunidade acadêmica contemporânea.

O e-book “A Geração de Novos Conhecimentos na Química”, está dividido em dois volumes, totalizando 46 artigos científicos, destacando-se temáticas pesquisadas e discutidas por estudantes, professores e pesquisadores. Os quais evidenciam, artigos teóricos e pesquisas de campo, abrangendo a linha de Ensino e diversas outras linhas de estudo, que se desenvolveram por meio de pesquisas laboratoriais.

O volume I aborda tendências, envolvidos com a área de Ensino de Química, os quais dão ênfase as seguintes abordagens: Ensino Remoto, Experimentação, Concepções Pedagógicas, Bioinformática, Contextualização, Jogos Lúdicos, Redes Sociais, Epistemologia, Formação de Professores, Habilidades e Competências e Metodologias utilizadas no processo de Ensino e Aprendizagem.

O volume II aborda temáticas de cunho experimental, desenvolvidas e comprovadas por meio das análises desenvolvidas em diferentes universidades brasileiras, dando ênfase à: Química Inorgânica, Eletroquímica, Química Orgânica, Química dos Alimentos, Quimiometria, Química Analítica, Química Biológica, Nanoquímica e Processos Corrosivos.

A coletânea é indicada para àqueles (estudantes, professores e pesquisadores) envolvidos com a Ciência “Química”, que anseiam por intermédio de informações atualizadas, apropriarem-se de novas informações, correlacionadas a pesquisas acadêmicas, tendo desta forma, novas bases de estudo e investigação para a aquisição e construção de novos conhecimentos.

Excelente leitura!

Eleonora Celli Carioca Arenare

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANÁLISE BROMATOLÓGICA DO ÓLEO DE COCO (*Cocos nucifera* L.) E DO ÓLEO DE ABACATE (*Persea americana* Mill.)

Natasha Alves Rocha
Valdiléia Teixeira Uchôa
Camila Alves Rocha
Maria Karina da Silva
Maciel Lima Barbosa
Caroline Maria Vasconcelos Paz Ramos
Luis Fernando Guimarães Noletto
Penina Sousa Mourão
Francisco Henrique Pereira Lopes
Camila da Silva Ibiapina
Aline Estefany Brandão Lima
Marta Silva de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.7082122061

CAPÍTULO 2..... 14

APLICAÇÃO DO FILME DE SILANOS VS/GPTMS MODIFICADOS COM A CASCA DO ALHO PARA A PROTEÇÃO CONTRA A CORROSÃO DO AÇO GALVANIZADO

Iago Magella Fernandes Costa Rossi e Silva
Lhaira Souza Barreto
Mirian Sanae Tokumoto
Fernando Cotting
Franco Dani Rico Amado
Vera Rosa Capelossi

DOI 10.22533/at.ed.7082122062

CAPÍTULO 3..... 26

AVALIAÇÃO DA COMPLEXAÇÃO ENTRE SACARINA E MÔNOMERO ORGÂNICO - INORGÂNICO POR TITULAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA

Izabella Fernanda Ferreira Domingues
Camila Santos Dourado
Jez Willian Batista Braga
Ana Cristi Basile Dias

DOI 10.22533/at.ed.7082122063

CAPÍTULO 4..... 36

AVALIAÇÃO DE USO DE FIBRAS DA AMAZÔNIA PARA REFORÇO EM COMPÓSITOS DE MATRIZ POLIÉSTER

Syme Regina Souza Queiroz
José Maria Braga Pinto
Vanessa Maria Yae do Rosario Taketa
Nilton Cesar Almeida Queiroz
Emerson Rodrigues Bastos Junior
Vera Lúcia Dias da Silva

DOI 10.22533/at.ed.7082122064

CAPÍTULO 5	45
AÇÃO INIBIDORA DA CAFEÍNA CONTRA A CORROSÃO DO AÇO CARBONO SAE 1020 EM MEIO DE CLORETO DE SÓDIO	
Diene de Barros Ferreira Felipe Staciaki da Luz Gideã Taques Tractz Guilherme Arielo Rodrigues Maia Letícia Fernanda Gonçalves Larsson Paulo Rogério Pinto Rodrigues Everson do Prado Banczek	
DOI 10.22533/at.ed.7082122065	
CAPÍTULO 6	55
CATÁLISE NA QUÍMICA FINA: SÍNTESE DE ÁCIDO BENZÓICO PELA OXIDAÇÃO DO ÁLCOOL BENZÍLICO SOBRE NANOPARTÍCULAS DE OURO SUPORTADAS EM Sr(OH)₂-SrCO₃@CoFe₂O₄	
Pelry da Silva Costa Jussara Morais da Silva Itaciara Erliny Maria da Silva Melo Carla Verônica Rodarte de Moura Edmilson Miranda de Moura	
DOI 10.22533/at.ed.7082122066	
CAPÍTULO 7	69
DETERMINATION OF LODENAFIL CARBONATE BY SQUARE-WAVE CATHODIC STRIPPING VOLTAMMETRY	
Jonatas Schadeck Carvalho Sueli Pércio Quináia	
DOI 10.22533/at.ed.7082122067	
CAPÍTULO 8	81
DESENVOLVIMENTO DE BIOFILMES PARA CONSERVAÇÃO PÓS-COLHEITA DA LARANJA PÊRA	
Taís Port Hartz	
DOI 10.22533/at.ed.7082122068	
CAPÍTULO 9	85
DETERMINAÇÃO DE TEMPERATURA DE TORRA POR ANÁLISE TÉRMICA	
Francisco Raimundo da Silva Weverton Campos Nozela Diógenes dos Santos Dias Clóvis Augusto Ribeiro	
DOI 10.22533/at.ed.7082122069	
CAPÍTULO 10	96
DETERMINAÇÃO POR GC-MS DOS PRINCIPAIS COMPOSTOS VOLÁTEIS EM GALHOS E FOLHAS DE MANSOA HIRSUTA	
Nayra Micaeli dos Santos Sousa	

Patrícia e Silva Alves
Paulo Sousa Lima Junior
Joaquim Soares da Costa Junior
Christian Rilza Silva de Melo
Nerilson Marques Lima
Antônia Maria das Graças Lopes Citó
Teresinha de Jesus Aguiar dos Santos Andrade

DOI 10.22533/at.ed.70821220610

CAPÍTULO 11..... 104

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS POR CLAE-DAD E UV-Vis PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES NAS FOLHAS DE TRIPLARIS GARDNERIANA WEDD. (POLYGONACEAE)

Sandra Kelle Souza Macêdo
Emanuela Chiara Valença Pereira
Isabela Araújo e Amariz
David Fernandes Lima
Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida
Larissa Araújo Rolim
Xirley Pereira Nunes

DOI 10.22533/at.ed.70821220611

CAPÍTULO 12..... 130

ESTUDO DA ADSORÇÃO DE ÍONS A NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO CoFe_2O_4

Caio Carvalho dos Santos
Wesley Renato Viali
Eloiza da Silva Nunes Viali
Miguel Jafelicci Júnior
Rodrigo Fernando Costa Marques

DOI 10.22533/at.ed.70821220612

CAPÍTULO 13..... 142

ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE HIDROLISADOS DE BSG NA SUBSTITUIÇÃO DA SOJA COMO PROTEÍNA VEGETAL ADICIONADA

Suyanne Teske Pires
Rodrigo Geremias

DOI 10.22533/at.ed.70821220613

CAPÍTULO 14..... 150

FILMES DE AMIDO/QUITOSANA ADICIONADOS DE FIBRAS E CRITAIS DE NANOCELULOSE OBTIDOS DE RESÍDUOS AGRÍCOLAS

Renata Paula Herrera Brandelero
Evandro Martim Brandelero
Guilherme Landim Santos

DOI 10.22533/at.ed.70821220614

CAPÍTULO 15..... 161

FOTOCATALISADORES À BASE DE d-FeOOH E NiO: ESTUDO EXPERIMENTAL E ASPECTOS TEÓRICOS

Mariana de Rezende Bonesio
Francisco Guilherme Esteves Nogueira
Daiana Teixeira Mancini
Teodorico de Castro Ramalho

DOI 10.22533/at.ed.70821220615

CAPÍTULO 16..... 163

RHODAMINE B PHOTODEGRADATION OVER Ag_3PO_4 /SBA-15 UNDER VISIBLE RADIATION BASED ON WLEDS LIGHT

Luis Fernando Guimarães Noletto
Francisco Henrique Pereira Lopes
Vitória Eduardo Mendes Vieira
Marta Silva de Oliveira
Maria Karina da Silva
Camila da Silva Ibiapina
Caroline Maria Vasconcelos Paz Ramos
João Ferreira da Cruz Filho
Lara Kelly Ribeiro da Silva
Aline Estefany Brandão Lima
Maria Joseíta dos Santos Costa
Geraldo Eduardo da Luz Júnior

DOI 10.22533/at.ed.70821220616

CAPÍTULO 17..... 183

LACTOFERRINA: PROPRIEDADES ESTRUTURAS E SUAS FUNÇÕES BIOLÓGICAS

Edson Ferreira da Silva
Milena Bandeira de Melo
Marta Maria Oliveira dos Santos Gomes
Sonia Salgueiro Machado
Fabiane Caxico de Abreu Galdino

DOI 10.22533/at.ed.70821220617

CAPÍTULO 18..... 195

NANOFLUIDOS DE SULFETO DE COBRE

Caio Carvalho dos Santos
Wesley Renato Viali
Eloiza da Silva Nunes Viali
Miguel Jafelicci Júnior
Rodrigo Fernando Costa Marques

DOI 10.22533/at.ed.70821220618

CAPÍTULO 19.....207

NANOTUBOS DE TITANATO DE SÓDIO ($\text{Na}_x\text{H}_{2-x}\text{Ti}_3\text{O}_7$) OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

Isabela Marcondelli Iani
Rafael Aparecido Ciola Amoresi
Alexandre Zirpoli Simões
Glenda Biasotto
Maria Aparecida Zaghete
Elson Longo
Leinig Antonio Perazolli

DOI 10.22533/at.ed.70821220619

CAPÍTULO 20.....220

PRODUCTION OF ROD-LIKE MORPHOLOGY OF $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ METAL-ORGANIC FRAMEWORKS USING ONE MINUTE SONICATION

Aline Geice Silva de Oliveira
Daniela Cordeiro Leite Vasconcelos
Peter George Weidler
Wander Luiz Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.70821220620

CAPÍTULO 21.....231

PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOFIBRAS DE CARBONO POR FIAÇÃO POR SOPRO A PARTIR DE POLIACRILONITRILA

Lais Angelice de Camargo
Monica Cristina Ferro Martins
José Manoel Marconcini
Luiz Henrique Capparelli Mattoso

DOI 10.22533/at.ed.70821220621

CAPÍTULO 22.....237

PROPRIEDADES MECÂNICAS DE FILMES DE AMIDO TERMOPLÁSTICO NA PRESENÇA DE UREIA

João Otávio Donizette Malafatti
Thamara Machado de Oliveira Ruellas
Letícia Ferreira Lacerda Schildt
Marcelo Ávila Domingues
Bruna Santostaso Marinho
Mariana Rodrigues Meirelles
Elaine Cristina Paris

DOI 10.22533/at.ed.70821220622

CAPÍTULO 23.....250

QUÍMICA FORENSE: DESMISTIFICANDO AS ANÁLISES CRIMINALÍSTICAS CINEMATOGRÁFICAS

Anna Maria Deobald
Maísa Silveira
Aline Machado Zancanaro

DOI 10.22533/at.ed.70821220623

CAPÍTULO 24.....263

REAÇÕES DE DESSULFURIZAÇÃO OXIDATIVA DO DIBENZOTIOFENO CATALISADA POR COMPLEXOS DE VANÁDIO, NIÓBIO E MOLIBDÊNIO

Carlos Taryk Bessa da Silva
Juliana Moreira Barreto
Paula Marcelly Alves Machado
Elizabeth Roditi Lachter

DOI 10.22533/at.ed.70821220624

CAPÍTULO 25.....274

SIMULAÇÕES DE DOCKING E DINÂMICA MOLECULAR NA BUSCA DE FÁRMACOS MODULADORES DO SISTEMA NEUROINFLAMATÓRIO EM INFECÇÕES PELO SARS-COV-2

Micael Davi Lima de Oliveira
Kelson Mota Teixeira de Oliveira
Jonathas Nunes da Silva

DOI 10.22533/at.ed.70821220625

CAPÍTULO 26.....296

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COM LIGANTE FOSFÍNICO

Thais Castro Silva
Alessandra Stevanato
Adriana Pereira Duarte
Cláudio Rodrigo Nogueira
Janksyn Bertozzi
Valéria da Silva Cavania
Cristiana da Silva

DOI 10.22533/at.ed.70821220626

CAPÍTULO 27.....309

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO de Fe_3O_4/SiO_2 E SUA APLICAÇÃO NA MODIFICAÇÃO DE ELETRODO IMPRESSO DE CARBONO

Vanessa Cezar Ribas
Jacqueline Arguello da Silva
Thágor Moreira Klein
Larissa Leffa Fernandes
Vladimir Lavayen

DOI 10.22533/at.ed.70821220627

CAPÍTULO 28.....320

TUNGSTATO DE MAGNÉSIO ($MgWO_4$): UMA REVISÃO SOBRE OS MÉTODOS DE SÍNTESE

Vitória Eduardo Mendes Vieira
Luis Fernando Guimarães Noletto
Francisco Henrique Pereira Lopes
Marta Silva de Oliveira
Ester Pamponet Ribeiro

Keyla Raquel Batista da Silva Costa
Maria Karina da Silva
Caroline Maria Vasconcelos Paz Ramos
Maria Joséfa dos Santos Costa
Amanda Carolina Soares Jucá
Yáscara Lopes de Oliveira
Laécio Santos Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.70821220628

SOBRE A ORGANIZADORA.....	334
ÍNDICE REMISSIVO.....	335

SIMULAÇÕES DE DOCKING E DINÂMICA MOLECULAR NA BUSCA DE FÁRMACOS MODULADORES DO SISTEMA NEUROINFLAMATÓRIO EM INFECÇÕES PELO SARS-COV-2

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Micael Davi Lima de Oliveira

Universidade Federal do Amazonas
Laboratório de Química Teórica e
Computacional
Manaus – Amazonas
<https://orcid.org/0000-0002-1832-0542>

Kelson Mota Teixeira de Oliveira

Universidade Federal do Amazonas
Laboratório de Química Teórica e
Computacional
Manaus – Amazonas
<https://orcid.org/0000-0002-8578-6967>

Jonathas Nunes da Silva

Universidade Federal do Amazonas
Laboratório de Química Teórica e
Computacional
Manaus – Amazonas
<https://orcid.org/0000-0001-6283-3831>

RESUMO: O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus a infectar seres humanos. Atualmente não há tratamentos farmacológicos comprovados contra a COVID-19 ou que possam ser de amplo espectro para minimizar as sequelas. Este trabalho visa identificar compostos ou drogas já comercializadas que possam ser coadjuvantes no tratamento de quadros infecciosos da COVID-19, paralelo à administração de vacinas. Nesse contexto, realizou-se simulações de docking molecular para entender quais fármacos

são mais eficazes na modulação de um total de dez receptores, seja diretamente na sinalização viral, pró-inflamatória ou sistema nervoso central, relacionados ao quadro da COVID-19. Posteriormente validou-se alguns resultados mediante simulações de dinâmica molecular a partir de arquivos de trajetória disponibilizados publicamente. Dentre um total de 71 simulações de docking molecular, o medicamento ledipasvir administrado em pacientes com Hepatite-C (HCV) foi o mais promissor com valor médio $\Delta G^\circ \approx -10,3$ kcal.mol⁻¹ e probabilidade de inespecificidade conforme redes neurais de 0,21. A ivermectina, embora tenha apresentado uma afinidade média de -9,6 kcal.mol⁻¹, mostrou ser um ligante com um grau de inespecificidade muito expressivo de 0,93. Quando analisado as flutuações atômicas da dinâmica molecular, o telaprevir destacou-se pelo grande número de liberdade rotacional em consonância com flutuações expressivas RMSF com pico em torno de 20Å na interação com a proteína Spike. Consequentemente mostrou-se ser superior às diversas medicações reportadas de forma anedótica, como nitazoxanida, e que pela baixa mobilidade a afinidade não foi tão expressiva por conta das relativas altas flutuações de 10Å. Por fim, estes resultados buscam esclarecer do ponto de vista teórico a interação de inúmeras medicações desde a sinalização viral até o sistema neuroinflamatório.

PALAVRAS - CHAVE: SARS-CoV-2, Neuroinflamação, Docking molecular, Dinâmica molecular, Ledipasvir.

SIMULATIONS OF DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS IN THE SEARCH OF MODULATING DRUGS OF THE NEUROINFLAMMATORY SYSTEM IN INFECTIONS BY SARS-COV-2

ABSTRACT: SARS-CoV-2 is the seventh coronavirus to infect humans. Currently, there are no pharmacological treatments proven against COVID-19 or that may be broad-spectrum to minimize sequelae. This work aims to identify compounds or drugs already commercialized that may be supporting in the treatment of people with COVID-19, in parallel to the administration of vaccines. Thus molecular docking simulations were performed to understand which drugs are most effective in modulating a total of ten receptors, whether directly in viral, pro-inflammatory, or central nervous system signaling. Subsequently, some results were validated through molecular dynamics simulations from publicly available trajectory files. Among a total of 71 molecular docking simulations, the drug ledipasvir administered to patients with Hepatitis-C (HCV) was the most promising with an average value $\Delta G^\circ \approx -10.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ and a nonspecific probability according to neural networks of 0.21. Although ivermectin had an average affinity of $-9.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, it was shown to be a ligand with a very expressive degree of nonspecificity of 0.93. When analyzing the atomic fluctuations in molecular dynamics telaprevir stood out for a large number of rotational freedom in line with expressive RMSF fluctuations with a peak of 20\AA in the interaction with the Spike protein. Consequently, it was shown to be superior to the several anecdotally reported medications, such as nitazoxanide, and that due to the low mobility, the affinity was not so expressive due to the relatively high 10\AA fluctuations. Finally, these results seek to clarify, from a theoretical point of view, the interaction of numerous medications from viral signaling to the neuroinflammatory system.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, Neuroinflammation, Molecular docking, Molecular dynamics, Ledipasvir.

1 | INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de hospitalização por infecções de SARS-CoV-2 foram relatados em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, China. Este vírus é de uma proporção não vista desde a pandemia de Gripe Espanhola em 1918 (Li et al., 2020). O coronavírus (CoV) pertence à família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales* que são vírus de RNA de fita simples (Zhu et al., 2020). O início da síndrome respiratória aguda grave (SARS) ocorreu cerca de 18 anos atrás, e as sequências genéticas são muito semelhantes com o vírus causador da COVID-19, compartilhando cerca de 79,6% de homologia com SARS-CoV-1 (Zhou et al., 2020). A infecção pela COVID-19 causa falhas respiratórias graves e sistêmicas sendo associada à alta mortalidade. A infecção tem uma replicação mais provável em pacientes idosos acometidos por comorbidades (Chen et al., 2020).

Pacientes acometidos pela COVID-19 comumente apresentam manifestações neurológicas, tais como tontura, dor de cabeça, consciência prejudicada e convulsão. Além disso, os que apresentaram a forma mais grave da infecção tiveram resposta inflamatória mais acentuada, incluindo contagens de linfócitos mais baixas e citocinas pró-inflamatórias significativamente elevadas em comparação aos pacientes com infecção

mais leve. Este fenômeno pode ser indicativo de imunossupressão nestes pacientes (Mao *et al.*, 2020). Encefalopatia foi relatada, assim como a síndrome de Guillain-Barré e doença cerebrovascular aguda, também vêm emergindo como uma complicação grave. Percebeu-se que frequentemente os acidentes vasculares em pacientes são em decorrência de um estado pró-inflamatório elevado (Ellul *et al.*, 2020). Além disso o coronavírus é capaz de espalhar-se no epitélio olfatório em direção ao sistema nervoso central (Zubair *et al.*, 2020). Após análises preliminares dos padrões imunológicos dos pacientes com os sintomas mais graves da COVID-19, os pesquisadores perceberam que proteínas pro-inflamatórias presentes no sistema, eram expressas em concentrações mais elevadas, em particular, a interleucina 6 (Xu *et al.*, 2020). Uma pesquisa recente descobriu que com a idade avançada, a expressão da proteína ACE2 aumenta, bem como do gene TMPRSS2 em modelos animais (Butowt e Bilinska, 2020). Concomitantemente, um grupo de pesquisadores descobriu que o receptor celular neuropilina-1 (NRP1) pode aumentar significativamente a virulência do SARS-CoV-2. O estudo em camundongos demonstrou o transporte de partículas virais, mediado por NRP1, em direção ao sistema nervoso central (Cantuti-Castelvetri *et al.*, 2020).

Uma vez que a COVID-19 pode atacar diversos sistemas do corpo, neste estudo avaliamos, mediante a ferramenta de docking molecular, um conjunto de medicações interagindo com receptores presentes na sinalização viral, mas também pró-inflamatória e do sistema nervoso central. Além disso calculou-se a predição do grau de especificidade de interação e posterior análise das interações químicas que foram formadas no complexo receptor-ligante. Por fim mediante simulações de dinâmica molecular foi possível validar os resultados obtidos por docking. Vale esclarecer que a técnica de docking molecular é uma metodologia teórica que permite investigar, por meio de modelos computacionais, qual o sítio ativo de uma proteína ou enzima é mais provável de ser ocupado por um determinado composto ou ligante. Os primeiros algoritmos de docking foram desenvolvidos ao longo de 1980, tendo sido imprescindível na descoberta do captopril, a primeira medicação construída computacionalmente (Patrick, 2013). A questão principal de todos os programas de docking é abordar qual combinação de orientação e conformação é a mais favorável em relação a todas as outras combinações possíveis (confôrmers) (Perola, Walters e Charifson, 2004). Desta forma, os algoritmos de docking molecular executam um algoritmo de busca no qual a conformação do ligante é avaliada recursivamente até que a convergência para a energia mínima seja alcançada. Finalmente, uma função de pontuação de afinidade, a variável de estado ΔG° (kcal·mol⁻¹), é empregada para classificar as orientações mais favoráveis (Pagadala, Syed e Tuszynski, 2017).

Considerar totalmente a flexibilidade do receptor ainda representa uma das grandes limitações do docking molecular. Embora tenhamos adotado docking com graus de liberdade rotacional aos ligantes, simulações de dinâmica molecular ainda são essenciais para validar os resultados de docking. Nesse contexto ao longo da pesquisa também utilizamos dinâmica molecular para investigar a estabilidade estrutural do complexo em função do

tempo (Serdyuk, Zaccai e Zaccai, 2007). A dinâmica molecular é uma metodologia bem conhecida e confiável desde 1975 quando M. Karplus e seu grupo de pesquisa realizaram a primeira simulação de dinâmica molecular no contexto biomolecular, porém limitada aos recursos computacionais na época (McCammon, Gelin e Karplus, 1977). Na dinâmica molecular, iterações sucessivas são geradas pela integração das leis de movimento newtonianas consistindo em 4 (quatro) etapas centrais: (1) minimização: liberar o excesso de tensão do sistema; (2) aquecimento: elevar a temperatura do sistema a uma condição específica; (3) equilíbrio: equilibra o sistema antes que as propriedades de energia possam ser mensuradas; (4) produção: etapa de saída que simula a dinâmica do sistema estudado (Leach, 2001).

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Protocolos de docking molecular

Todas as estruturas cristalográficas utilizadas nesta pesquisa foram obtidas na base de dados Protein Data Bank (PDB) (Berman et al., 2000) e cuja visualização encontra-se em (veja Figura 1). Em consequência da ausência de estruturas cristalográficas para a proteína TMPRSS2 realizamos uma predição computacional. Inicialmente a sequência de aminoácidos foi obtida do banco de dados UniProt (<https://www.uniprot.org/>) no formato FASTA, com o código TMPS2_HUMAN. Através do servidor Robetta (<http://rosetta.bakerlab.org/>) foi possível prever a estrutura cristalográfica da enzima. Devido à falta de estruturas com alto grau de homologia, o método de modelagem *ab-initio* do algoritmo RosettaCM (Song *et al.*, 2013) foi escolhido. A validação estrutural da predição conformacional foi realizada usando a plataforma RAMPAGE (Ramachandran Plot Investigation) (Lovell *et al.*, 2003). Dentre um total de 490 resíduos que constituem a protease TMPRSS2, um grupo de 403 resíduos (82,2%) esteve presente em uma região sem impedimentos estéricos. Nota-se ser recomendado um número acima de (98%) na região mais favorável (Lovell *et al.*, 2003). Portanto, embora a predição conformacional possua algumas limitações, podemos considerar ser consistente para as simulações.

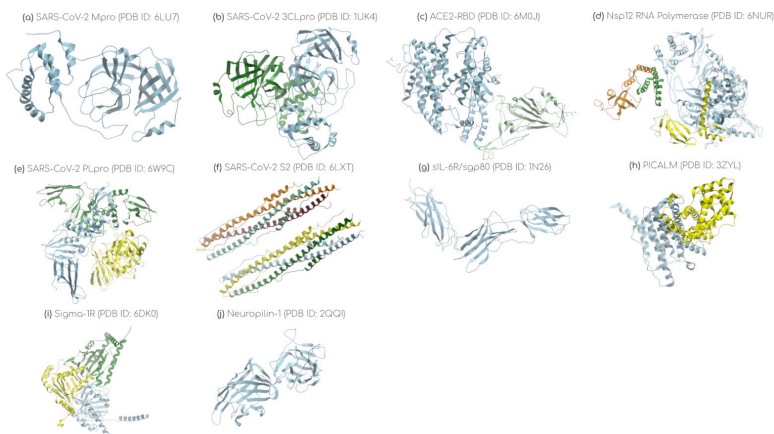


Figura 1: Visualização das estruturas cristalográficas resolvidas através de métodos experimentais por pesquisadores em todo o mundo e que foram imprescindíveis em todas as simulações computacionais nesta pesquisa (Appleton *et al.*, 2007; Jin *et al.*, 2020; Kirchdoerfer e Ward, 2019; Lan *et al.*, 2020; Miller *et al.*, 2011; Osipiuk *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2018; Varghese *et al.*, 2002; Xia *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2003)

A versão mais recente do AutoDock Vina 1.1.2 foi adotada (Trott e Olson, 2009) na metodologia do docking, sendo uma ferramenta de encaixe eficiente e amplamente utilizada. A base de dados PubChem (Kim *et al.*, 2019) (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) foi importante para obtenção da estrutura planar de todas as medicações. O confôrmero foi gerado com um método de mecânica molecular MMFF94 (Merck Molecular Force Field) disponível no software MarvinSketch 20.10. Os arquivos de entrada de docking foram preparados usando a ferramenta AutoDock Tools (ADT) 1.5.7-rc1 (Sanner, 1999). Desta forma, átomos de hidrogênio polares foram adicionados à estrutura, enquanto os apolares foram removidos. Além disso moléculas de água, cofatores e inibidores co-cristalizados foram removidos e cargas parciais de Gasteiger-Marsilli foram atribuídas aos receptores e ligantes. Nota-se que todos os protocolos de docking seguem conforme o proposto pelos próprios desenvolvedores (Forli *et al.*, 2016). Embora as cadeias laterais dos receptores tenham sido consideradas rígidas, todos os graus de liberdade rotacional foram atribuídos aos ligantes.

As simulações foram realizadas em uma única etapa, de forma que o docking foi efetuado considerando as coordenadas do grid box ao centro geométrico do principal sítio de ligação de cada receptor, com um volume de $(126,0\text{\AA})^3$ como espaço de busca. Além disso, usamos um valor de exaustividade de 400 e o seed pseudo-aleatório foi definido como zero em todas as simulações para garantir a reprodutibilidade. Dentre os confôrmeros resultantes de docking, foi escolhido aquele com o menor ΔG° . A fim de validar os protocolos de docking, um re-docking dos ligantes co-cristalizados foi realizado para algumas proteínas. Todas as previsões dos resíduos que constituem o sítio de ligação dos

receptores foi adotando o algoritmo fPocket através dos diagramas de Voronoi (Guilloux, Le, Schmidtke e Tuffery, 2009) (ver Tabela 1).

Todas as interações de aminoácidos foram obtidas usando a plataforma ProteinPlus (<https://proteins.plus/>) (Stierand, Maaß e Rarey, 2006) com o módulo PoseView. Um estudo mais aprofundado do quantitativo de interações intermoleculares foi possível com o Arpeggio (<http://biosig.unimelb.edu.au/arpeggioweb/>) prevendo interações dentro de uma seção radial de 5,0 Å (Jubb *et al.*, 2017).

Proteína	Resíduos de interação	Coordenadas cartesianas
SARS-CoV-2 Mpro (PDB ID: 6LU7)	Cadeia A: Gly251, Ser254, Val261, Ala260, Thr224, Leu262, Asp263, Ala255, Val247	x = -47,232; y = -1,025; z = 47,896
SARS-CoV-2 S (PDB ID: 6M0J)	Cadeia E: Arg457, Lys458, Asp467, Arg454, Phe456, Tyr473, Pro491, Glu471, Ile472, Ser459, Ser469	x = -37,015; y = 42,687; z = 12,916
ACE2 (PDB ID: 6M0J)	Cadeia A: Gly319, Thr548, Gln552, Phe555, Pro321, Leu320, Met383, Gly551, Ala384, Gln380, Val318	x = -14,764; y = 15,986; z = -3,539
SARS-CoV-2 PLpro (PDB ID: 6W9C)	Cadeia B: Tyr273, Cys111, Gly287, Thr115, Ile285, Leu118, Ala114, Asn110, Ile104, Trp106, Asp286	x = -20,546; y = 10,027; z = 35,228
SARS-CoV-2 S2 (PDB ID: 6LXT)	Cadeia A: Ser940, Ser939, Ser943; Cadeia C: Glu1188, Asp1184, Arg1185, Lys1181, Glu1182	x = 10,747; y = -9,241; z = -23,509
TMPRSS2	Cadeia A: Pro63, Ser254, Arg255, Gln270, Asn62, Ser61, Val271, Gly282, Glu395, Thr393, Ser394, His279	x = 22,146; y = 3,117; z = 4,967
sIL-6R (PDB ID: 1N26)	Cadeia A: Glu96, Val93, Pro121, Thr120, Ser119, Pro117, Trp115, Ser122, Thr125, Leu69, Pro94, Pro95	x = 27,697; y = 47,105; z = 62,865
PICALM (PDB ID: 3ZYL)	Cadeia A: Met244; Cadeia B: Tyr237, Ile215, Leu218, Leu219, Tyr222, Met225, Gly233, Ile236, Cys230, Leu234	x = 12,479; y = -2,025; z = 42,479
Sigma-1R (PDB ID: 6DK0)	Cadeia A: Phe191, Asp188, Ser192, Gly88, Asn85, Trp89	x = -7,049; y = 33,830; z = -32,554
Neuropilina-1 (PDB ID: 2QQI)	Cadeia A: Arg463, GLu460, Asp444, Gly440, Val438, Leu464, Val465, Met437, Thr466	x = -3,705; y = 20,874; z = 5,879

Tabela 1: Aminoácidos interagindo com o sítio de ligação mais provável a uma distância de corte de 2Å. As coordenadas correspondem ao centro geométrico do respectivo sítio de ligação. Deve-se notar que o complexo ACE2-RBD (PDB ID: 6M0J) teve suas cadeias analisadas separadamente para prever o sítio de ligação associado a cada proteína.

Nota-se que também realizamos o docking sob receptores não diretamente envolvidos na sinalização viral para atestar a especificidade de interação das medicações. Desta forma, a estrutura adotada para o receptor de serotonina 5-HT1B possui PDB ID: 4IAQ com resolução de 2,8 Å obtida por difração de raios-X e resolvida por (Wang *et al.*, 2013). O espaço de busca foi centrado nas coordenadas do sítio de ligação mais provável ($x = -9,528$; $y = 14,127$; $z = 6,899$), conforme previsto pelo algoritmo fPocket. Também escolhemos o receptor ionotrópico de glutamato 2 com PDB ID: 5H8S com resolução de 1,70 Å resolvido por (Hackos *et al.*, 2016) e cujo sítio apresentou as coordenadas em ($x = 21,491$; $y = 6,032$; $z = 40,645$). Todas as simulações foram realizadas usando o espaço de busca (126 \AA^3) localizado a partir do sítio de ligação para cada receptor.

2.2 Protocolos de dinâmica molecular

Os arquivos de trajetória referentes às simulações MD proteína-ligante foram disponibilizados pelo grupo D. E. Shaw Research como acesso aberto (<https://www.deshawresearch.com/>) (D. E. Shaw Research, 2020). Conforme descrito pelos próprios autores, e referente aos arquivos selecionados nesta pesquisa, apenas a solvatação implícita das moléculas de água foi considerada, além da presença do cofator metálico Zinco enquanto o receptor foi o complexo trimérico da glicoproteína de pico (S) na conformação fechada (PDB ID: 6VXX) descrita pelo campo de força Amber ff99SB. O sistema foi neutralizado mediante a adição de íons Na^+ e Cl^- na concentração fisiológica de 0,15M. A partir da estrutura resultante no equilíbrio do complexo proteína-ligante foi realizado o cálculo de trajetórias. Desta forma, as simulações foram realizadas na temperatura de 310K com o ensemble NPT no intervalo de aproximadamente $2 \mu\text{s}$. Ao longo das análises RMS foram todas em relação ao Ca do complexo proteína-ligante, onde adotou-se o frame 0 como referencial. A estimativa do erro nos valores RMSD, RMSF e ligações de Hidrogênio foi mediante o desvio padrão das medidas com o decorrer do tempo.

Através desses importantes resultados pudemos estudar mais profundamente algumas das medicações presentes no docking molecular, e assim, validar os resultados. A análise de trajetórias e construção de gráficos foram possíveis com as bibliotecas MDAnalysis (Michaud-Agrawal *et al.*, 2011) e Matplotlib implementadas na linguagem de programação Python 3. O cálculo das ligações de Hidrogênio formadas ao longo da simulação foi mediante um plugin presente no software VMD 1.9.4a.51 onde a distância doador-aceptor foi de $3,0 \text{ \AA}$ enquanto o ângulo de corte foi de 20° .

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Estimativa do valor relativo de ΔG° mediante docking molecular

Primeiramente devemos destacar que a opção pelo estudo de outras vias de sinalização no docking molecular, é uma consequência da escassez de estudos

computacionais na sinalização do sistema nervoso ou pró-inflamatório referente à COVID-19. Inicialmente houve uma preocupação com a validação dos resultados de docking, por isso foi importante realizar uma análise adicional via re-docking (ver Figura 2). A partir dos resultados, concluímos que a predição do confôrmero teve um RMSD, de fato, inferior a 2Å em relação ao ligante co-cristalizado, estando, portanto, de acordo com o valor recomendado na literatura (Bursulaya *et al.*, 2003). A minimização de erros no docking foi pela análise de inúmeros receptores e adoção de alta exaustividade para diminuir, na medida do possível, o viés.

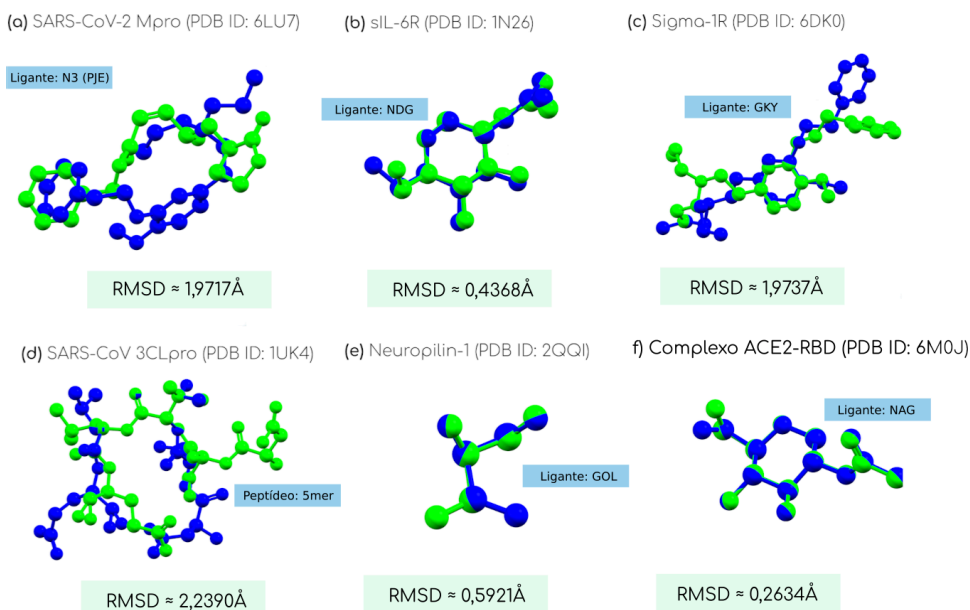


Figura 2: Resultados do re-docking através da visualização da sobreposição estrutural entre o confôrmero de menor ΔG° teoricamente obtido via docking e o respectivo ligante co-cristalizado. Mediante o auxílio da plataforma LS-Align (Hu *et al.*, 2018), obteve-se o valor de RMSD. A visualização gráfica deu-se por meio da versão acadêmica do software Mercury 4.3.0.

Os resultados do docking foram organizados de forma que os valores médios mais negativos de ligação ΔG° fossem alocados na parte superior (ver Figura 3), indicando quais compostos interagem mais espontaneamente com o receptor. A melhor interação com os receptores virais ocorreu com o antiviral ledipasvir, em destaque com a protease 3CLpro, TMPRSS2 e Neuropilina-1. Dentre 71 medicações, apenas um total de 21 atenderam aos nossos critérios de seleção ($\Delta G^\circ \leq -9.0$ kcal.mol⁻¹) e assim indicando uma afinidade de ligação expressiva contra as enzimas estudadas.

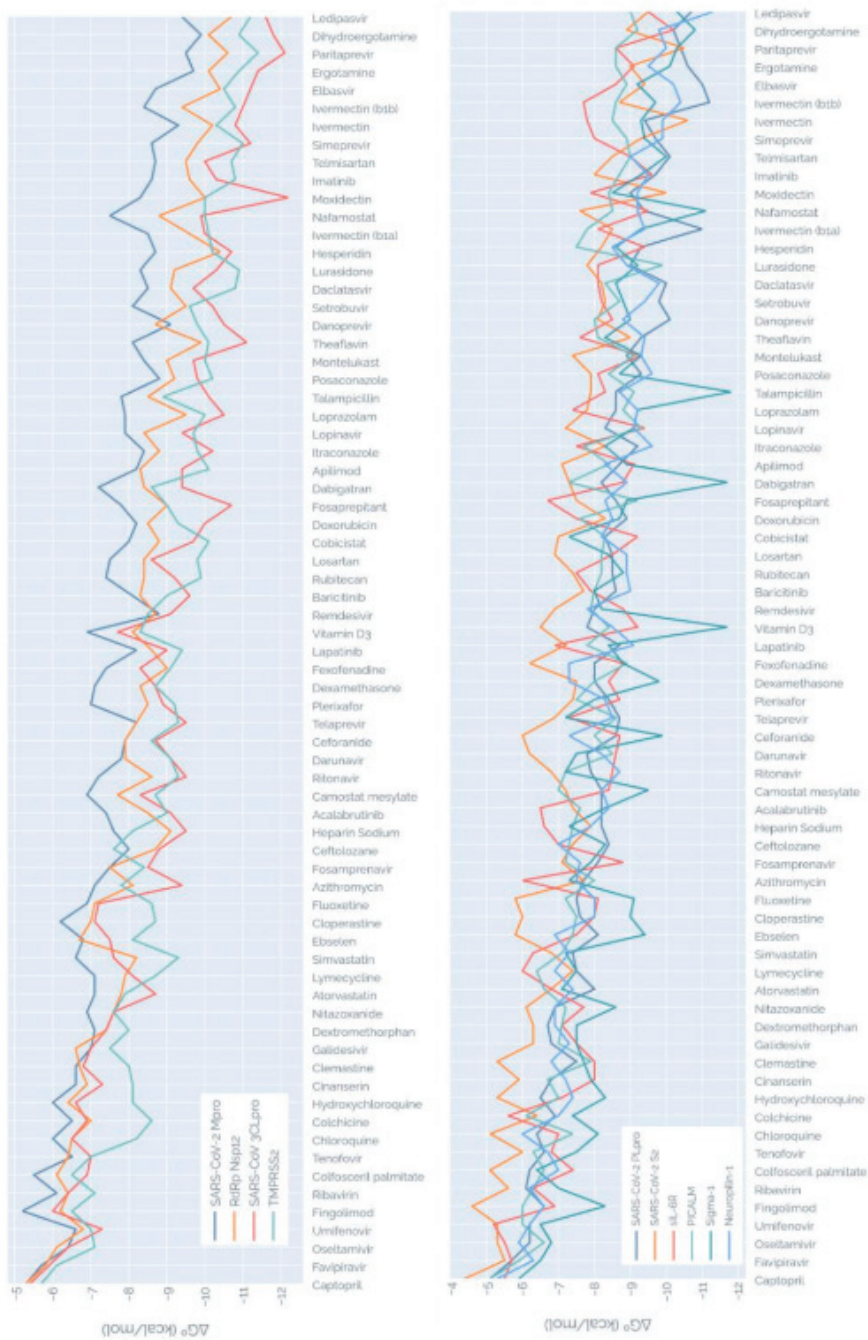


Figura 3: Gráfico destacando como o valor médio ΔG° de interação varia entre os complexos ligante-receptor estudados. Observe que os ligantes foram ordenados em ordem decrescente de afinidade de interação (da parte superior à inferior).

Ligante	Mpro	Nsp12	3CLpro	TMPrSS2	PLpro	S2	sIL-6R	PICALM	Sigma-1R	Neuropilina-1	ΔG°
Ledipasvir	-9,4	-10,7	-11,6	-11,2	-10,7	-9,5	-9,5	-9	-10,3	-11,3	-10,3
Dihydroergotamina	-9,9	-10,1	-11,8	-10,9	-10,2	-8,9	-10,2	-9,2	-10,8	-9,8	-10,2
Paritaprevir	-9,5	-10,6	-12,1	-11,4	-10,4	-10,5	-8,6	-8,6	-10,3	-10	-10,2
Ergotamina	-9,7	-10,1	-11,4	-10,9	-10,6	-9	-9,1	-8,6	-10,1	-9,5	-9,9
Elbasvir	-8,7	-10,4	-11,2	-10,5	-11	-9,4	-8,6	-8,9	-9,2	-10,2	-9,8
Ivermectina (b1b)	-8,4	-9,4	-11	-10,8	-11,2	-8,7	-7,7	-8,6	-9,7	-10,4	-9,6
Ivermectina	-9,3	-10,2	-10,8	-10,3	-9,4	-10,6	-7,8	-8,5	-9,3	-9,9	-9,6
Simeprevir	-8,6	-9,8	-11,2	-11	-9,7	-9,3	-8	-8,9	-9,4	-9,9	-9,6
Telmisartan	-8,7	-9,5	-10	-10,7	-10,1	-8,5	-9	-9	-10	-9	-9,5
Imatinibe	-8,6	-9,6	-10,3	-10,8	-9,7	-8	-9,6	-8,7	-9,3	-9,5	-9,4
Moxidectin	-8,3	-10	-12,2	-10	-9	-10	-7,9	-8,4	-8,5	-9,2	-9,4
Nafamostat	-7,5	-8,8	-9,9	-10	-9,4	-7,6	-9,5	-8,5	-11,1	-9,2	-9,2
Ivermectina (b1a)	-8,5	-9,6	-10	-10,1	-11	-8,5	-8,1	-7,8	-9,3	-9,4	-9,2
Hesperidina	-8,7	-10,4	-10,7	-10,2	-9,3	-8,2	-9,4	-7,5	-8,6	-8,5	-9,2
Lurasidona	-8,3	-9,2	-10,3	-10,9	-9	-7,8	-8,1	-9,9	-9,2	-8,9	-9,2
Daclatasvir	-8,5	-9,1	-9,7	-10,8	-10	-8,2	-8,1	-8,3	-8,6	-9,8	-9,1
Setrobovir	-8,1	-9,5	-10,2	-9,6	-9,8	-8,3	-8,2	-8,7	-8,8	-9,4	-9,1
Danoprevir	-9,1	-8,7	-10,5	-9,8	-10,1	-8,1	-8,5	-8	-9	-8,8	-9,1
Theaflavina	-8,1	-9,9	-11,1	-10,1	-10,1	-9,3	-9	-7,6	-8,1	-8,3	-9,1
Montelucaste	-8,4	-9	-9,7	-10	-8,9	-7,4	-9,3	-9,1	-9,3	-9,3	-9,0
Posaconazole	-8,8	-9,2	-9,8	-10,2	-9,3	-7,9	-8,1	-8,4	-8,7	-9,6	-9,0
Talampicilina	-7,8	-8,5	-10,1	-8,9	-8,6	-7,9	-8,3	-9,1	-11,8	-8,7	-9,0
Loprazolam	-7,9	-9,5	-10,5	-10	-8,6	-7,8	-7,4	-8,8	-9,2	-9,2	-8,9
Lopinavir	-7,9	-8,4	-9,4	-9,7	-8,3	-7,2	-9,4	-9,3	-9,1	-9,1	-8,8
Itraconazole	-8,4	-8,8	-10,2	-9,8	-9,2	-8,3	-7,5	-7,7	-8,3	-9,6	-8,8
Aplimode	-8,2	-8,3	-9,4	-10,1	-8,7	-7,1	-9,1	-8,4	-8,9	-8,3	-8,7
Dabigatran	-7,2	-8,4	-9,4	-8,6	-8,2	-7,3	-8,8	-7,3	-11,7	-8,9	-8,6
Fosaprepitane	-7,8	-9	-10,7	-9	-8,6	-7,5	-6,7	-9,2	-8,9	-8,3	-8,6
Doxrubicina	-8,2	-8,5	-10	-9,3	-8,9	-8,3	-7,5	-7,6	-8,7	-8,5	-8,6
Cobicistate	-8	-8,8	-9,7	-10,1	-8,3	-7	-9,2	-8,3	-7,3	-8,2	-8,5
Losartana	-7,5	-8,4	-8,6	-9,8	-8,5	-6,9	-8,5	-8,2	-8,4	-8,9	-8,4
Rubitecan	-7,4	-8,4	-9,2	-9,9	-8,5	-7,4	-7,5	-8,2	-8,8	-8,9	-8,4
Baricitinibe	-8,1	-8,3	-9,6	-9	-8,6	-7,7	-7,9	-8	-8	-9	-8,4
Remdesivir	-8,8	-8,7	-9,1	-8,5	-8	-6,9	-8,8	-7,9	-9,2	-7,8	-8,3
Vitamina D3	-6,9	-8,1	-7,7	-8,3	-7,8	-6,5	-9,2	-8,4	-11,7	-8,5	-8,3
Lapatinibe	-8,2	-8,6	-9	-9,4	-8,7	-7,2	-6,9	-7,8	-8,4	-9,1	-8,3
Fexofenadina	-7,4	-9	-8,3	-9,1	-8	-6,2	-8,8	-8,9	-8,8	-7,3	-8,2
Dexamethasona	-7,1	-8,3	-8,7	-8,7	-8	-7,5	-8,4	-8	-9,8	-7,3	-8,2
Plerixafor	-7	-8,5	-8,9	-9,2	-8,4	-7,4	-8,7	-7,5	-8	-8,3	-8,2
Telaprevir	-8,2	-8,2	-9,5	-9,3	-8,7	-6,9	-7,3	-8,6	-7,2	-8,5	-8,2
Ceforanida	-7,9	-7,9	-8,7	-8,6	-8,6	-6	-8,7	-8	-9,9	-7,3	-8,2
Darunavir	-7,8	-7,9	-9,1	-9,1	-7,8	-6,2	-8,6	-8,5	-7,5	-8,2	-8,1
Ritonavir	-7,2	-8,6	-9,5	-9,3	-7,9	-6,8	-8,5	-7,2	-7,2	-8,7	-8,1
Camostat	-6,9	-7,7	-8,3	-8,7	-8,2	-7,2	-8,4	-7	-9,5	-8,2	-8,0
Acalabrutinibe	-7,4	-8,5	-9,1	-9	-8,2	-7,4	-6,5	-7,6	-8,3	-8,4	-8,0
Heparina	-7,6	-9,1	-9,5	-8,1	-8,2	-7,9	-6,6	-7,4	-7,3	-7,9	-8,0
Ceftiozane	-8	-8,7	-8,8	-7,6	-8,4	-7,4	-7	-7,3	-8,3	-7	-7,9
Fosamprenavir	-7,5	-7,5	-8,5	-8,4	-8,1	-7,1	-8,8	-7,2	-7,9	-7,6	-7,9
Azitromicina	-7,1	-8,1	-9,4	-7,8	-7,7	-7,7	-6	-8	-7,3	-7,5	-7,7
Fluoxetina	-6,9	-7,1	-7,2	-8,6	-7,5	-5,8	-8,1	-7,2	-9,1	-8	-7,6
Cloperastina	-6,2	-7	-7,1	-8,7	-7,6	-6	-8	-7,5	-9	-8	-7,5
Ebselen	-6,8	-6,7	-7,5	-8,1	-8,1	-5,8	-7,5	-7,4	-9,4	-6,9	-7,4
Simvastatina	-6,6	-8,2	-7,6	-9,3	-7,4	-6,8	-6,3	-7,1	-7,2	-7,3	-7,4
Limecidina	-7,1	-7,9	-8,1	-8,7	-7,5	-7,4	-6	-6,4	-7,5	-6,9	-7,4
Atorvastatina	-7,1	-7,8	-8,7	-7,9	-8	-6,8	-6,8	-6,6	-7,1	-7,4	-7,4
Nitazoxanida	-6,9	-7,6	-7,6	-7,6	-6,9	-6,1	-7,7	-7,2	-8,6	-6,9	-7,3
Dextrometorpano	-7,1	-7,4	-7,4	-8	-6,7	-6,3	-7,1	-7,1	-7,5	-6,9	-7,2
Galidesivir	-7	-6,6	-7	-7,5	-6,8	-6,3	-7,5	-7	-7,5	-7,3	-7,1
Clemastina	-6,6	-6,7	-6,8	-8	-7,5	-5,3	-8	-7,9	-7,7	-6,8	-7,1
Cinanserina	-6,6	-6,9	-7,3	-8,1	-6,8	-5,9	-8	-6,7	-7,9	-7,2	-7,1
Hidoxicloroquina	-6	-6,4	-6,6	-8,1	-6,5	-5,3	-7,1	-7	-8,3	-7,4	-6,9
Colchicina	-6,5	-7	-6,9	-8,6	-6,9	-6,4	-5,6	-6,1	-7,4	-7	-6,8
Cloroquina	-6	-6,5	-6,5	-8,2	-6,4	-5,1	-7	-7,4	-8,1	-6	-6,7
Tenofovir	-6,5	-6,4	-7	-7	-6,6	-6	-6,8	-6,3	-7,5	-6,7	-6,7
Colfosceril	-5,5	-6,1	-6,9	-6,5	-6,2	-5,1	-7,4	-6,6	-6,4	-7	-6,4
Ribavirina	-6,1	-6,4	-6,4	-7,1	-6,1	-5,6	-6,3	-6,3	-7	-6,2	-6,4
Fingolimod	-5,2	-6,2	-6	-6,5	-6,6	-4,6	-6,9	-6	-8,3	-6,6	-6,3
Umifenovir	-6,6	-6,8	-7,3	-7	-6,2	-5,3	-5,2	-6	-6,5	-6,2	-6,3
Osetamivir	-6,4	-6,1	-6,4	-7,1	-6,2	-5,3	-5,5	-6,6	-6,8	-5,9	-6,2
Favipiravir	-5,7	-5,8	-5,9	-6,1	-5,7	-5,5	-5,7	-5,9	-6,5	-6,3	-5,9
Captopril	-5,3	-5,3	-5,4	-5,7	-5,1	-4,4	-5,5	-5,1	-5,9	-5,3	-5,3

Tabela 2: Valores relativos de afinidade ΔG° (kcal.mol⁻¹) de interação com alguns importantes receptores envolvidos no processo de replicação viral e outras vias de sinalização.

Entre as conclusões mais inesperadas está a ivermectina, que provavelmente devido à sua grande geometria molecular favorece uma maior probabilidade de alguns contatos polares com receptores diversos, mas também poderia ser inevitavelmente mais suscetível a efeitos adversos sob altas concentrações. Os resultados do docking destacam a grande probabilidade termodinâmica de interação entre ivermectina e compostos semelhantes com as proteínas sIL-6R e PICALM. Além disso, a interação com a enzima TMPRSS2 indica a possibilidade de aumento do pH intracelular, comportando-se de forma semelhante à classe dos agentes lisosomotrópicos, dificultando portanto a entrada da glicoproteína Spike na membrana plasmática. Embora os resultados *in silico* sejam muito promissores, fatores farmacocinéticos limitam a eficácia em estudos clínicos da ivermectina contra a COVID-19 (Schmith, Zhou e Lohmer, 2020). Curiosamente, a ivermectina é reportada por ser eficaz contra muitos vírus de RNA de fita simples, como Zika, Dengue, febre amarela, Chikungunya e até mesmo o vírus de imunodeficiência humana (HIV) (Heidary e Gharebaghi, 2020).

É importante notar que a diminuição da proteína ACE2 aumenta a suscetibilidade patológica à hipertensão arterial e infarto do miocárdio. Portanto, é um possível efeito adverso decorrente de medicações que interagem notavelmente com este receptor e quando administradas em altas concentrações (Wang *et al.*, 2012). O único fármaco que interfere na replicação viral, sem interagir significativamente com o receptor ACE2, foi a estrutura do danoprevir administrada no tratamento do HCV.

O dabigatran apresentou comportamento inesperado com o Sigma-1R, com energia livre de interação de $-11,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, possivelmente devido ao grande número de ligações de Hidrogênio provenientes de seus grupos carboxila e amina. Contudo esse comportamento não é verificado com os outros receptores e proteases. O medicamento montelukaste administrado a pacientes afetados por várias condições de asma, mostrou uma interação significativa com sIL-6R, reforçando que o mecanismo em doenças respiratórias pode ser minimizar o processo hiperinflamatório. No entanto a interação com os receptores virais foi um pouco menos expressiva. Com base nos resultados de docking, parece que os medicamentos para doenças aparentemente sem qualquer correlação entre si têm valores ΔG° semelhantes e, portanto, tendo interações significativas com os receptores do SARS-CoV-2. É digno de nota que medicamentos diferentes, com diferentes funções, estruturas e finalidades, têm mostrado grande afinidade com as várias biomoléculas que poderiam afetar significativamente o vírus. Contudo, muitos medicamentos também apresentaram valores ΔG° abaixo da média dos melhores resultados obtidos. Espera-se que algum padrão, seja estrutural ou funcional, se torne perceptível à medida que mais fármacos são testados. As aminoquinolinas cloroquina e a hidroxicloroquina indicaram baixa afinidade de interação seja na sinalização viral ou pró-inflamatória apresentando $\Delta G^\circ \approx -6.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $-6,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente.

É importante destacar o papel dos anticoagulantes na modulação dos receptores virais, como o ligante nafamostatate, apresentando interação significativa com os receptores

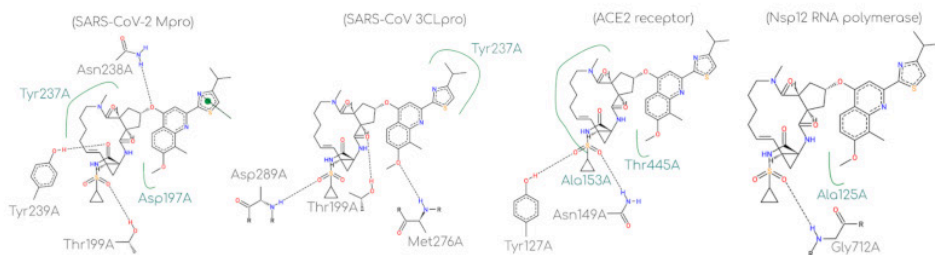
Sigma-1 com $-11,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, e valor médio quando analisado todos os receptores de $-9,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, que pode ser um substituto eficaz da heparina ou mesmo administrado como adjuvante. Além disso, os resultados corroboram os estudos *in vitro* (Hoffmann *et al.*, 2020) no que diz respeito à sua capacidade de minimizar a ativação do vírus SARS-CoV-2, além de possuir um maior potencial de modulação em relação ao mesilato de camostate. Os dois medicamentos administrados para tratar o HCV (vírus da Hepatite-C), ledipasvir e daclatasvir, foram teoricamente extremamente promissores tanto com receptores virais quanto a citocina pró-inflamatória sIL-6R, com valores médios de $-10,2$ e $-9,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente.

O complexo ledipasvir com a proteína sIL-6R resultou em interações notáveis, de modo que houveram 3 interações carbonila, um total de 17 ligações de hidrogênio, 141 contatos hidrofóbicos, e a formação de 4 interações iônicas além de um total de 5 contatos aromáticos no complexo. Isso portanto reflete diretamente na energia livre de interação que foi notável em comparação a todas as medicações analisadas. Apesar de tudo, embora o composto ledipasvir obtido por abordagens *in silico* seja teoricamente eficaz na modulação dos receptores SARS-CoV-2 além da via pró-inflamatória, estudos pré-clínicos e clínicos ainda seriam essenciais.

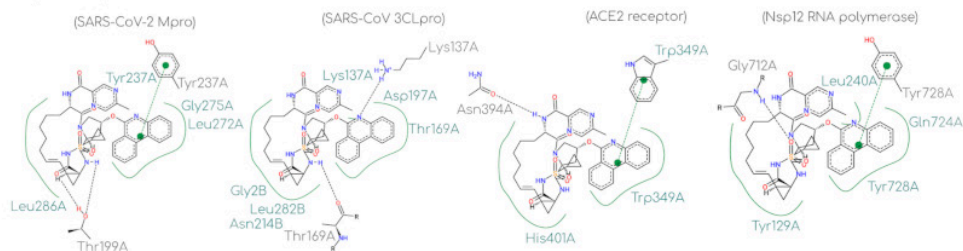
O paritaprevir apresentou significativa afinidade de ligação com o SARS-CoV-2 Mpro e o SARS-CoV-2 3CLpro, principalmente devido à combinação de dois fatores: a) a interação via ligação de hidrogênio com o resíduo de treonina (Thr199A e Thr169A); b) grande interação hidrofóbica com a cadeia alicíclica do fármaco. Comportamento semelhante é verificado com o receptor Nsp12 RNA polimerase (veja a Figura 4). Os resultados parecem sugerir que os medicamentos de maior afinidade são aqueles com significativas ligações de Hidrogênio e portanto com um grande número de interações não-covalentes.

Inesperadamente mesmo fármacos estruturalmente diversos e distintos em vários aspectos, a interação com o respectivo sítio de ligação de cada receptor mostrou-se notável, permitindo-nos concluir que potenciais fármacos de reposicionamento, *a priori*, não necessariamente possuem radicais ou grupos funcionais em comum. Ainda que as simulações de docking tenham suas limitações, constituem uma abordagem imprescindível quando se pretende analisar muitos ligantes e receptores. Desta forma, a partir dos resultados de docking poderíamos então priorizar determinados medicamentos para estudos mais aprofundados *in silico* ou mesmo ensaios experimentais.

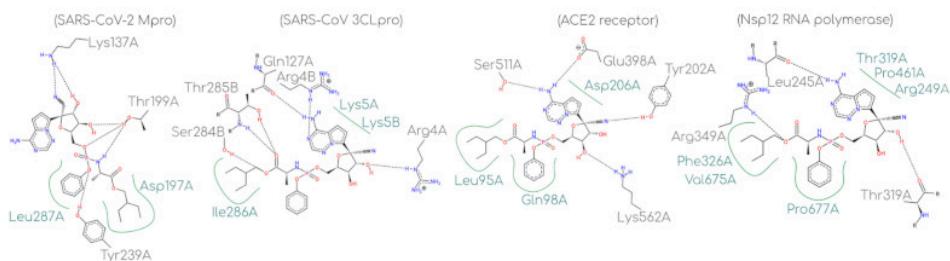
a) Simeprevir



b) Paritaprevir



c) Remdesivir



d) Ledipasvir

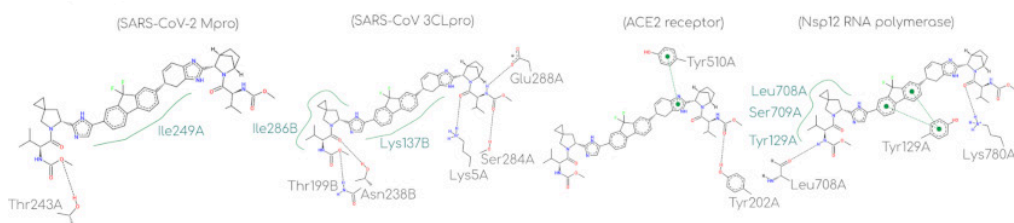


Figura 4: Diagramas 2D de interação de aminoácidos com os medicamentos simeprevir, paritaprevir, remdesivir e ledipasvir. Todos os diagramas foram criados usando a ferramenta ProteinPlus (Stierand, Maaß e Rarey, 2006). As linhas tracejadas em preto representam interações não-covalentes (ligações de Hidrogênio ou metálicas). As linhas não-tracejadas e que estão em verde correspondem a contatos hidrofóbicos. Por fim, as linhas tracejadas em verde referem-se a interações mediante empilhamento π - π .

3.2 Predição da especificidade de interação

Por fim, ao analisar os compostos com maior pontuação média de energia livre, percebemos que alguns podem ser classificados como “frequent hitters” ou falso-positivos, pois interagem com diversos receptores (ver Tabela 3) além de apresentarem alta probabilidade de inespecificidade (ver Tabela 4). Segundo os desenvolvedores da plataforma Hit Dexter 2.0 (Stork *et al.*, 2019), as predições via redes neurais do grau de especificidade podem ajudar na decisão e na prioridade dos experimentos, mas não podemos considerar estritamente os resultados. Devido a incidência de falso-positivos propomos comparar os 12 (doze) compostos com as pontuações mais altas contra um receptor não diretamente correlacionado à replicação viral, o receptor de recaptção de serotonina 5-HT1B (PDB ID: 4IAQ) e o receptor de glutamato GluR2 (PDB ID: 5H8S). A partir destes resultados percebe-se ser contraditório de que a ivermectina pudesse ser administrada em pacientes acometidos pelo transtorno depressivo ou de ansiedade generalizada apenas porque a afinidade com receptores do CNC foram expressivas. Por isso estudos *in silico* mais profundos são extremamente importantes, além de ensaios experimentais para validar as conclusões.

O ledipasvir apresentou uma probabilidade percentual de especificidade de 79%, sendo portanto uma medicação bem mais seletiva que a dihidroergotamina mesmo com valores de energia livre semelhantes. A ivermectina embora tenha apresentado resultados promissores no docking, foi classificada como falso-positivo em decorrência da expressiva inespecificidade de 93%.

Portanto, a incidência de falso-positivos é uma das limitações mais frequentes em simulações de docking. Desta forma, para minimizar falhas o ideal seria a validação mediante dinâmica molecular ou a futura realização de ensaios enzimáticos *in vitro* para diferentes sinalizações do vírus, seja para receptores pró-inflamatórios ou mesmo no CNC.

Ligante	Receptor 5-HT _{1B}	Receptor GluR2	ΔG°
Ledipasvir	-11,4	-11,5	-11,5
Dihydroergotamina	-10,8	-10,5	-10,6
Paritaprevir	-11,5	-12,2	-11,8
Ergotamina	-10,1	-10,3	-10,2
Elbasvir	-9,9	-9,2	-9,5
Ivermectina (b1b)	-9,3	-11,1	-10,2
Ivermectina	-9,5	-11,4	-10,4
Simeprevir	-11,7	-10,4	-11,0
Telmisartan	-12,2	-9,2	-10,7
Imatinibe	-12,1	-9,8	-10,9
Moxidectin	-11	-9,7	-10,3
Nafamostat	-10,3	-8,5	-9,4
Ivermectina (b1a)	-9,8	-11	-10,4
Hesperidina	-10,4	-9,3	-9,8
Lurasidone	-11,4	-10,2	-9,1
Daclatasvir	-10,2	-9,4	-9,8
Setrobuvir	-10,7	-10,6	-9,6
Danoprevir	-8,6	-8,6	-8,9
Teaflavina	-10,9	-10,9	-9,6
Montelukaste	-11,2	-8,3	-9,7
Posaconazole	-8,9	-9,4	-9,2
Talampicilina	-9,9	-9,9	-8,9

Tabela 3: Resultados de docking em kcal·mol⁻¹ para os fármacos de baixa especificidade na interação com receptores não diretamente correlacionados à replicação viral.

Ligante	PSA	CDRA	Massa molar (g·mol ⁻¹)	clogP	pKa	Violações RO5
Ledipasvir	0,21	0,2	889	6,39	5,29	2
Dihydroergotamina	1	1	583,68	2,08	8,39	1
Paritaprevir	0,24	0,14	765,88	3,15	2,64	2
Ergotamina	0,91	0,72	581,66	2,27	7,78	1
Elbasvir	0,15	0,19	882,02	5,43	6,06	2
Ivermectina	0,93	0,38	1737,16	6,63	-3,4	3
Simeprevir	0,2	0,2	749,94	4,28	1,61	2
Telmisartan	0,15	0,14	514,62	5,98	6,13	2
Imatinibe	0,21	1	493,6	3,38	8,27	0
Moxidectin	0,33	0,42	639,82	4,95	2,81	1
Nafamostat	0,27	0,46	347,37	2,11	11,32	0
Hesperidina	0	0	610,56	-1,06	-3,6	3
Lurasidona	0,24	0,22	492,68	4,13	8,5	0
Daclatasvir	0,13	0,16	738,87	4,14	6,09	2
Setrobuvir	0,17	0,14	560,62	2,22	0,69	1
Danoprevir	0,21	0,25	731,83	2,7	-3,5	2
Montelukast	1	1	586,18	7,2	3,12	2
Posaconazole	0,19	0,29	700,78	4,36	3,93	2
Talampicilina	0,18	0,13	481,52	2,04	7,23	0

Tabela 4: Resultados da predição de probabilidade de um ligante ser classificado como “frequent hitter”. Foram adotadas as duas abordagens de aprendizado de máquina disponíveis na plataforma Hit Dexter 2.0 (Stork et al., 2019) sendo treinado com PSA (ensaios de triagem primária) e CDRA (ensaios de dose-resposta confirmatórios) no cálculo preditivo para altamente falso-positivos. Todas as previsões de parâmetros físico-químicos e violações do filtro de Lipinski foram feitas usando a plataforma SwissADME (Daina, Michielin e Zoete, 2017). Os valores do pK_a sob condições alcalinas foram obtidos na base de dados DrugBank mediante predição no plugin MarvinSketch.

3.3 Dinâmica molecular proteína-ligante

A análise RMS baseada em dados públicos é encontrada em (veja Figura 5) onde estudou-se o complexo de 8 (oito) medicamentos com a glicoproteína Spike. As trajetórias resultantes do MD são muito sensíveis a qualquer ruído numérico em comparação com outros métodos computacionais menos complexos. Desta forma, maiores intervalos de tempo garantem uma maior probabilidade de convergência e menores disparidades entre duas simulações realizadas nas mesmas condições. Portanto, foi muito importante complementar os resultados de docking com simulações em cerca de 2 μ s, o suficiente para minimizar conclusões enviesadas.

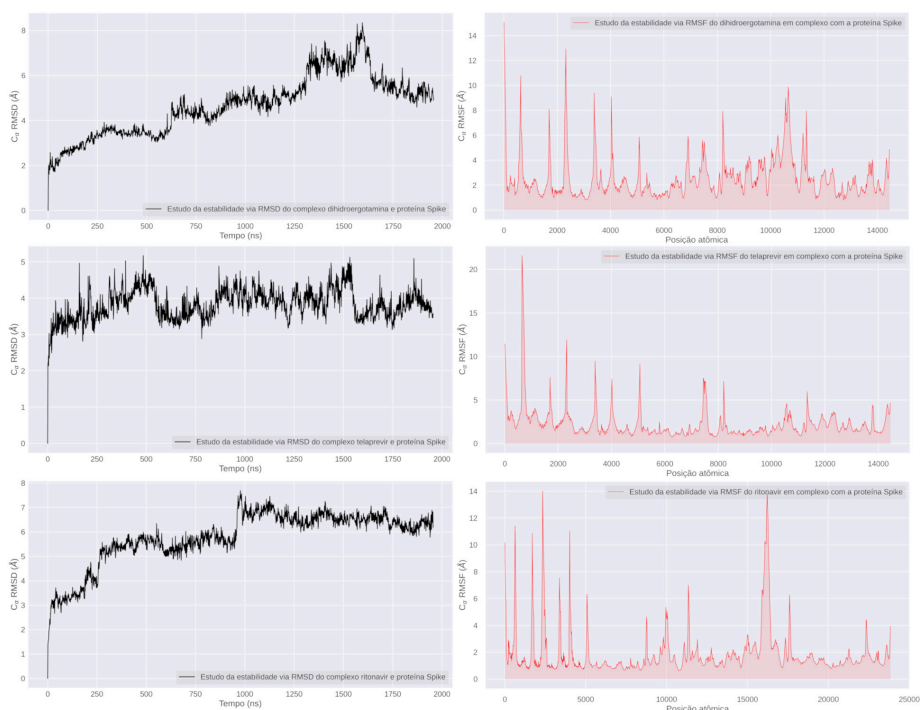


Figura 5: Simulações em cerca de 2 μ s com os medicamentos dihidroergotamina, telaprevir e ritonavir. É apresentado as análises RMS em relação ao Ca do complexo proteína-ligante.

Primeiramente deve-se notar que a flexibilidade estrutural no receptor pode contribuir tanto para o aumento da afinidade com o ligante quanto pelo contrário. Isso vai depender se as moléculas do ligante são altamente rígidas, onde o aumento da flutuação estrutural reduzirá criticamente a afinidade pelo medicamento. Em contraste, haverá um comportamento oposto para moléculas mais flexíveis, onde o aumento da mobilidade no receptor tornaria a afinidade de ligação ainda maior (Forrey, Douglas e Gilson, 2012).

Consequentemente maiores flutuações são uma indicação de mudanças conformacionais mais significativas e, portanto, quando se tem ligantes com poucos graus de liberdade rotacional a afinidade ΔG° tende a diminuir.

O fármaco dihidroergotamina apresentou picos de flutuação em torno de 14Å, mas pela baixa flexibilidade da medicação a afinidade com a Spike poderia ser prejudicada. Quando analisado a média de estabilidade percebe-se ser o medicamento que acarretou a menor mobilidade dentre todos na proteína Spike e, portanto, corroborando os resultados de docking referente à expressiva atividade modulatória contra o vírus. Em outras palavras, neste caso a maior afinidade de interação refletiu em maiores instabilidades da proteína Spike observados pela dinâmica molecular.

Uma conclusão notável é o potencial de modulação do medicamento telaprevir e por conta da grande flexibilidade, os significativos picos de flutuações atômicas em cerca de 20Å expressam uma afinidade de interação notável com a proteína Spike. Quanto aos valores médios, expressou a segunda maior média RMSD dentre os analisados o que também corrobora os resultados de docking. Resultados semelhantes referem-se ao ritonavir com picos de flutuações em aproximadamente 14Å, que expressou uma das maiores médias RMSD dentre os analisados. A alta flexibilidade do ritonavir esteve em consonância com a significativa instabilidade na proteína Spike. Por outro lado, as flutuações RMSF não foram expressivas e muito se assemelham a medicamentos com resultados também próximos no docking tais como telaprevir e darunavir.

Enquanto isso o antiparasitário nitazoxanida gerou picos de flutuações relativamente altos em torno de 10Å. Ainda que a média RMS se assemelhe a medicações mais promissoras conforme o docking, para este caso onde o ligante é pouco flexível uma alta flutuação de pico é um importante indício de que a modulação do receptor viral não foi tão expressiva comparada às demais medicações.

O medicamento atorvastatina por ser mais flexível sua afinidade pode ter sofrido uma diminuição por conta de menores picos de flutuações em cerca de 10Å. Desta forma, o resultado não significativo no docking e muito semelhante ao nitazoxanida refletiu diretamente em flutuações pouco expressivas nesta medicação. Por sua vez, o medicamento captopril seria recomendado menores picos de flutuações pois possui apenas 3 ligações rotacionáveis, mas a mobilidade foi relativamente alta com picos RMSF próximos de 12Å diminuindo, portanto, a afinidade com o receptor. Embora tenha apresentado um dos resultados menos promissores no docking, quando analisado as flutuações médias a diferença não foi tão expressiva comparada a outras medicações. Consequentemente a explicação é a não conformidade entre o baixo número de ligações rotacionáveis enquanto houveram flutuações relativamente altas na proteína Spike. A mesma observação refere-se ao tenofovir com picos de flutuações em cerca de 10Å. A maior estabilidade média RMSD e RMSF dentre todos é um indício de razoável interação com a proteína Spike em consequência da flexibilidade mediana do ligante, onde se espera

maior instabilidade no receptor. De qualquer modo a afinidade estimada pelo docking expressou uma média inferior a diversas medicações, e cuja dinâmica molecular refletiu parcialmente este resultado provavelmente pela consideração implícita das moléculas de água. O medicamento darunavir por sua vez, por ser altamente flexível apresentou um pico de flutuação próximo de 14Å, o que é um resultado promissor pelo alto grau de liberdade rotacional. Contudo, o valor médio RMSF esteve entre os menores encontrados, sendo um indício de que apenas regiões muito específicas da proteína Spike sofreram expressivas alterações conformacionais.

No âmbito das ligações de Hidrogênio não houveram diferenças estatisticamente significativas dentre as medicações analisadas. Apesar de tudo é importante notar que a desconsideração das moléculas de água pode ter contribuído para que as ligações de Hidrogênio formadas entre as medicações não apresentassem diferenças notáveis entre si.

Medicamento	RMSD médio	RMSF médio	Ligações de Hidrogênio	Ligações rotacionáveis
Nitazoxanida	(3,532 ± 0,407) Å	(2,112 ± 1,244) Å	206 ± 11	4
Telaprevir	(3,829 ± 0,430) Å	(2,314 ± 1,923) Å	207 ± 12	14
Dihidroergotamina	(4,667 ± 1,331) Å	(2,631 ± 1,780) Å	205 ± 12	4
Atorvastatina	(3,211 ± 0,523) Å	(1,804 ± 1,226) Å	210 ± 12	12
Captopril	(3,480 ± 0,595) Å	(1,767 ± 1,408) Å	209 ± 12	3
Tenofovir	(3,120 ± 0,412) Å	(1,726 ± 1,298) Å	205 ± 12	5
Darunavir	(3,141 ± 0,536) Å	(1,725 ± 1,391) Å	213 ± 12	13
Ritonavir	(5,770 ± 1,095) Å	(2,045 ± 1,998) Å	204 ± 12	18

Tabela 5: Valores médios das flutuações RMSD e RMSF do complexo entre as medicações simuladas e a proteína Spike na conformação fechada (PDB ID: 6VXX) em relação ao Ca.

Por fim, devemos notar que os resultados de qualquer simulação computacional devem ser sempre vistos com a perspectiva de que a melhoria dos campos de força e algoritmos é contínua e, portanto, esses resultados são provisórios até que haja corroboração por estudos teóricos mais aprofundados ou mediante técnicas experimentais.

4 | CONCLUSÕES

Os resultados indicaram que em termos de energia livre média os medicamentos ledipasvir, simeprevir e paritaprevir estiveram entre as principais moléculas de reposicionamento. Embora a estrutura da ivermectina tenha apresentado resultados promissores, sua probabilidade de inespecificidade foi praticamente total levando a respostas inconclusivas sobre a ação farmacológica. O fármaco nitazoxanida pela baixa liberdade rotacional induziu flutuações médias RMSD e RMSF na proteína Spike acima do esperado, o que, portanto, corrobora os resultados pouco promissores obtidos no docking molecular.

Apesar da citocina pró-inflamatória sIL-6R ter um papel muito consolidado na progressão da COVID-19, assim como os receptores no sistema neurológico Sigma-1R e NRP-1, os estudos computacionais ainda são escassos. Desta forma, percebemos que a maioria das estruturas com notável interação com os receptores virais também formaram interação significativa com receptores do sistema neuroinflamatório. Por fim, devemos destacar que a forma mais segura de erradicar surtos de coronavírus é com a administração de vacinas criadas especificamente para este fim. No entanto, os resultados desta pesquisa constituem acréscimos que podem vir a ser importantes no contexto de uma próxima pandemia de coronavírus, que porventura venha a surgir.

AGRADECIMENTOS

Expressamos nossa gratidão a todos os pesquisadores e pessoas que se uniram para ajudar uns aos outros na luta contra o vírus SARS-CoV-2. Gostaríamos de agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa 136222/2020-0.

REFERÊNCIAS

- APPLETON, B. A. *et al.* **Structural studies of neuropilin/antibody complexes provide insights into semaphorin and VEGF binding.** *The EMBO Journal*, v. 26, n. 23, p. 4902–4912, 28 nov. 2007.
- BERMAN, H. M. *et al.* **The Protein Data Bank.** *Nucleic Acids Research*, v. 28, n. 1, p. 235–242, 1 jan. 2000.
- BURSULAYA, B. D. *et al.* **Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking.** *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. [s.l.: s.n.].
- BUTOWT, R.; BILINSKA, K. **SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection.** *ACS Chemical Neuroscience*, 2020.
- CANTUTI-CASTELVETRI, L. *et al.* **Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity.** *Science*, v. 370, n. 6518, p. 856, 13 nov. 2020.
- CHEN, N. *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, 15 fev. 2020.
- D. E. SHAW RESEARCH. **Molecular Dynamics Simulations Related to SARS-CoV-2.** Disponível em: https://www.deshawresearch.com/downloads/download_trajectory_sarscov2.cgi
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. **SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules.** *Scientific Reports*, v. 7, 3 mar. 2017.

ELLUL, M. A. *et al.* **Neurological associations of COVID-19** *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group, , 1 set. 2020.

FORLI, S. *et al.* **Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite**. *Nature Protocols*, v. 11, n. 5, p. 905–919, 1 maio 2016.

FORREY, C.; DOUGLAS, J. F.; GILSON, M. K. **The fundamental role of flexibility on the strength of molecular binding**. *Soft Matter*, v. 8, n. 23, p. 6385–6392, 2012.

GUILLOUX, V. LE; SCHMIDTKE, P.; TUFFERY, P. **Fpocket: An open source platform for ligand pocket detection**. *BMC Bioinformatics*, v. 10, n. 1, p. 168, 2009.

HACKOS, D. H. *et al.* **Positive Allosteric Modulators of GluN2A-Containing NMDARs with Distinct Modes of Action and Impacts on Circuit Function**. *Neuron*, v. 89, n. 5, p. 983–999, 2 mar. 2016.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. **Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen**. *The Journal of Antibiotics*, v. 73, n. 9, p. 593–602, 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* **Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 64, n. 6, p. e00754-20, 21 maio 2020.

HU, J. *et al.* **LS-align: an atom-level, flexible ligand structural alignment algorithm for high-throughput virtual screening**. *Bioinformatics*, v. 34, n. 13, p. 2209–2218, 1 jul. 2018.

JIN, Z. *et al.* **Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors**. *Nature*, v. 582, n. 7811, p. 289–293, 2020.

JUBB, H. C. *et al.* **Arpeggio: A Web Server for Calculating and Visualising Interatomic Interactions in Protein Structures**. *Journal of Molecular Biology*, v. 429, n. 3, p. 365–371, 2017.

KIM, S. *et al.* **PubChem 2019 update: improved access to chemical data**. *Nucleic Acids Research*, v. 47, n. D1, p. D1102–D1109, 8 jan. 2019.

KIRCHDOERFER, R. N.; WARD, A. B. **Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors**. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 2342, 2019.

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

LEACH, A. R. **Molecular modelling principles and applications**. In: 2. ed. [s.l.] Pearson Education Limited, 2001. p. 353.

LI, Q. *et al.* **Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia**. *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society, , 2020.

LOVELL, S. C. *et al.* **Structure validation by C α geometry: ϕ , ψ and C β deviation**. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, v. 50, n. 3, p. 437–450, 15 fev. 2003.

- MAO, L. *et al.* **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** *JAMA Neurology*, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020.
- MCCAMMON, J. A.; GELIN, B. R.; KARPLUS, M. **Dynamics of folded proteins.** *Nature*, v. 267, n. 5612, p. 585–590, 1977.
- MICHAUD-AGRAWAL, N. *et al.* **MDAnalysis: A toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations.** *Journal of Computational Chemistry*, v. 32, n. 10, p. 2319–2327, 30 jul. 2011.
- MILLER, S. E. *et al.* **The Molecular Basis for the Endocytosis of Small R-SNAREs by the Clathrin Adaptor CALM.** *Cell*, v. 147, n. 5, p. 1118–1131, 2011.
- OSIPIUK, J. *et al.* **The crystal structure of papain-like protease of SARS CoV-2.** Protein Data Bank, 2020.
- PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. **Software for molecular docking: a review.** *Biophysical Reviews*, Springer Verlag, 1 abr. 2017.
- PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry.** In: 5. ed. [s.l.] Oxford University Press, 2013. p. 215–247.
- PEROLA, E.; WALTERS, W. P.; CHARIFSON, P. S. **A detailed comparison of current docking and scoring methods on systems of pharmaceutical relevance.** *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, v. 56, n. 2, p. 235–249, 1 ago. 2004.
- SANNER, M. F. **Python: a programming language for software integration and development.** *Journal of molecular graphics & modelling*, v. 17, n. 1, p. 57–61, 1999.
- SCHMIDT, H. R. *et al.* **Structural basis for σ_1 receptor ligand recognition.** *Nature Structural & Molecular Biology*, v. 25, n. 10, p. 981–987, 2018.
- SCHMITH, V. D.; ZHOU, J. (JESSIE); LOHMER, L. R. L. **The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 108, n. 4, p. 762–765, 1 out. 2020.
- SERDYUK, I. N.; ZACCAI, N. R.; ZACCAI, J. **Methods in Molecular Biophysics: Structure, Dynamics, Function.** In: [s.l.] Cambridge University Press, 2007. p. 931–939.
- SONG, Y. *et al.* **High-Resolution Comparative Modeling with RosettaCM.** *Structure*, v. 21, n. 10, p. 1735–1742, 8 out. 2013.
- STIERAND, K.; MAASS, P. C.; RAREY, M. **Molecular complexes at a glance: automated generation of two-dimensional complex diagrams.** *Bioinformatics*, v. 22, n. 14, p. 1710–1716, 15 jul. 2006.
- STORK, C. *et al.* **Hit Dexter 2.0: Machine-Learning Models for the Prediction of Frequent Hitters.** *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 59, n. 3, p. 1030–1043, 25 mar. 2019.

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, n. 2, p. 455–461, 2009.

VARGHESE, J. N. *et al.* **Structure of the extracellular domains of the human interleukin-6 receptor α -chain.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 25, p. 15959, 10 dez. 2002.

WANG, C. *et al.* **Structural Basis for Molecular Recognition at Serotonin Receptors.** *Science*, v. 340, n. 6132, p. 610, 3 maio 2013.

WANG, W. *et al.* **Role of ACE2 in diastolic and systolic heart failure.** *Heart Failure Reviews*, v. 17, n. 4, p. 683–691, 2012.

XIA, S. *et al.* **Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion.** *Cell Research*, v. 30, n. 4, p. 343–355, 2020.

XU, X. *et al.* **Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 20, p. 10970, 19 maio 2020.

YANG, H. *et al.* **The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 23, p. 13190–13195, 2003.

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

ZHU, N. *et al.* **A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.** *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZUBAIR, A. S. *et al.* **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.** *JAMA Neurology American Medical Association*, 2020.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aço galvanizado 6, 14, 15, 16, 17, 20, 24

Adsorção de íons 8, 130, 131, 133

Agente Antimicrobiano 183

Análise 6, 7, 1, 2, 5, 6, 8, 14, 29, 32, 38, 39, 40, 43, 58, 60, 64, 82, 83, 85, 93, 96, 98, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 122, 123, 125, 127, 135, 136, 137, 146, 162, 200, 241, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 258, 260, 263, 267, 268, 269, 276, 280, 281, 289, 296, 300, 303, 306, 307, 308, 312, 321

Análise Termogravimétrica 85

B

Biofilmes 7, 81, 82, 83, 84

Biomassa 85, 87, 88, 91, 93

C

Capacidade de Retenção 142, 144, 146, 147, 148

Catálise heterogênea 55, 57

Compósitos 6, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 159, 164, 197, 203

Compostos voláteis 7, 96, 100, 101

Condutividade térmica 195, 196, 197, 198, 200, 203, 204

Controle de qualidade 3, 4, 105, 106, 126, 127

Co-Precipitação 130, 131, 132, 133, 134, 139, 162

Criminalística 250, 251, 252, 261, 262

D

Decantação 2, 4, 6, 7, 11, 87, 153

E

Eletroquímica 5, 14, 17, 18, 20, 45, 46, 47, 48, 49, 311

Energia ultrassônica 220

F

Fibras vegetais 36, 37, 40, 44, 152

Filmes 8, 10, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 81, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 237, 238, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 250, 261, 318

Fotocatálise 161, 164, 177, 180, 181, 208, 329

I

Inibidores de corrosão 16, 45, 46

Inibidor verde 15, 47, 52

L

Legislação 2, 4, 121, 124, 125, 126, 127, 143

M

Método de síntese 209, 210, 214, 323, 327, 328, 329, 330

Morfologia 13, 36, 38, 41, 43, 130, 133, 200, 201, 202, 209, 210, 211, 212, 213, 220, 309, 310, 312, 314, 316

N

Nanopartículas magnéticas 130, 131, 132, 133, 137, 139, 309, 310, 311

P

Plastificantes 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 246

Polímeros Naturais 150, 151

Pré-tratamento 14, 15, 16, 23, 328

Propriedades Mecânicas 10, 15, 36, 39, 43, 151, 152, 237, 238, 241, 243, 245, 246, 247

Q

Química Forense 10, 250, 251, 261, 262

Química Verde 2, 12, 45, 334

Quimiometria 5, 26

R

Revestimentos 81, 196, 197, 241, 310

S

Secagem 2, 4, 7, 8, 11, 58, 98, 107, 153, 260, 329

T

Titulação espectrofotométrica 6, 26, 28, 29

V

Voltametria 69, 309

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

A GERAÇÃO DE NOVOS CONHECIMENTOS NA **QUÍMICA 2**

Eleonora Celli Carioca Arenare
(Organizadora)

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

A GERAÇÃO DE NOVOS CONHECIMENTOS NA **QUÍMICA 2**

Eleonora Celli Carioca Arenare
(Organizadora)