

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

3

Atena
Editora
Ano 2021

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

3

**Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

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.

Open access publication by Atena Editora



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 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
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

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências
farmacêuticas 3

Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas 3 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-455-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.556212709>

1. Farmácia. 2. Medicamentos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 31 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!


Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEINASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO


Vitória Tenório Rodrigues de Almeida
Ana Gabriela Silva
Talita Resende Campos
Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127091>

CAPÍTULO 2..... 16

O USO DA MIKANIA GLOMERATA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA


Mayra Cavalcante Paim
Leidilene de Sousa Silva
Mônica Lima de Araújo Maia
Anna Maly de Leão E Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127092>

CAPÍTULO 3..... 26

TRATAMENTO COM ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA) E O RADIOFÁRMACO LUTÉCIO 177


Edimar Tavares de Sousa
Olivando Angeli Santos
Rafael da Rocha Araújo
Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127093>

CAPÍTULO 4..... 40

ANÁLISE DO DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS OU NÃO UTILIZADOS: UM ESTUDO DE CASO NA UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA

Mateus José Mendes
Eduardo Ottobelli Chielle

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127094>

CAPÍTULO 5..... 53

4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19


Luana Camilla Cordeiro Braz
Liliane Karine Cordeiro Braz
Franklin Ferreira de Farias Nóbrega
Rafael Trindade Maia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127095>

CAPÍTULO 6..... 61

CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE POLIFARMACOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARACAJU/SE


Guilherme Mota da Silva
Juliana Gabrielle Santos Arnaldo
Herifrania Tourinho Aragão
Alef Nascimento Menezes
Emmanuelle Santos Moura
Raphael Davison Lopes
Carla Grasiela Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127096>

CAPÍTULO 7..... 70

ATENÇÃO FARMACÊUTICA: OS IMPACTOS DA POLIFARMÁCIA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES


Viviane Liria Costa de Souza
Janaína Dória Líbano Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127097>

CAPÍTULO 8..... 78

IMPACTO SOCIAL DIRETAMENTE RELACIONADO ÀS MÍDIAS NO INCENTIVO AO USO DO TABACO


Raphaela Franceschi Fiori
Isabelle Marie Wisley
Julia Cândido Dalmolin
Nicole Ton
Leide da Conceição Sanches
Letícia dos Santos Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127098>

CAPÍTULO 9..... 88

***SOLANUM LYCOCARPUM*: UMA BIBLIOMETRIA DAS PRINCIPAIS APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO**

Guilherme Luiz Rissate
Thâmara Machado e Silva
Verônica Guimarães Soares de Oliveira
Flavia Melo Rodrigues
Samantha Salomão Caramori


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127099>

CAPÍTULO 10..... 98

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE PROTETORES SOLARES MANIPULADOS

Intiane Oliveira da Silva Matias
Paula Bianchetti
Renata Vidor Contri
Évelin Zen de Vargas


Luísa Scheer Ely Martines
Marinês Pêrsigo Morais Rigo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270910>

CAPÍTULO 11..... 111

A UTILIZAÇÃO ESTÉTICA DA VITAMINA B3


Danilma Camila Silva
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270911>

CAPÍTULO 12..... 120

O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A AUTOMEDICAÇÃO


Ana Paula Tavares Camelo
Taysa Cruz Silva
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270912>

CAPÍTULO 13..... 131

CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA


Maria Iolanda Lopes Ferreira
Layssa Karolina Zacarias da Silva
João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270913>

CAPÍTULO 14..... 141

O DÉFICIT DE VITAMINA B12: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM PACIENTES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA


Diego Pereira Borges dos Santos
Eduardo Barbosa dos Anjos
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270914>

CAPÍTULO 15..... 152

TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO

Kenia Martins Gomes
Úrsula Farias de Souza
Vivaldo Silva de Souza
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270915>

SOBRE O ORGANIZADORA..... 165

ÍNDICE REMISSIVO..... 166

4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Luana Camilla Cordeiro Braz

Instituto Federal da Paraíba, campus
Esperança.
Esperança – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/9070096764049401>

Liliane Karine Cordeiro Braz

Universidade Federal de Campina Grande,
CCBS.
Campina Grande – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/3501848203418056>

Franklin Ferreira de Farias Nóbrega

Universidade Federal de Campina Grande,
CDSA.
Sumé – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6567428409599611>

Rafael Trindade Maia

Universidade Federal de Campina Grande,
CDSA.
Sumé – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/2415016408445222>

RESUMO: No final de 2019, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu na China causando a maior pandemia viral dos últimos tempos. A inexistência de medicamentos específicos ocasionou uma incessante corrida para reposicionamento de fármacos no meio científico, para identificação de moléculas promissoras no tratamento da COVID-19. A

NSP9 é uma replicase que está associada a replicação viral do SARS-CoV-2 e, portanto, representa um importante alvo para compostos inibidores. O 4-terpineol é um monoterpeneo com inúmeras propriedades farmacológicas, entre elas atividade antimicrobiana e antiviral. O presente estudo adotou como objetivo fazer simulações de *docking* molecular entre a NSP9 e (-)-4-terpineol. As moléculas foram obtidas em base de dados públicas (PDB e ZINC). Foi utilizado o programa Autodocktools 1.5.6 para as simulações de *docking*, enquanto que as análises das interações e análise visual dos complexos foram realizados no programa DS-Discovery Studio. As energias de ligação obtidas tiveram valores negativos variando de -4.39 a -4.19 kcal/mol. O monoterpeneo interagiu com 8 aminoácidos do sítio catalítico da enzima, sendo a maioria hidrofóbicos. Ocorreu a formação de uma ligação de hidrogênio entre a ARG40 e o grupamento hidroxila do ligante. As outras interações foram representadas por ligações do tipo alquil e pi-alquil promovidas por três aminoácidos e interações de van der Waals com outros quatro aminoácidos. Estes resultados indicam uma afinidade entre o ligante e o sítio ativo da enzima. O 4-terpineol é um candidato interessante para ensaios *in vitro* e *in vivo* visando determinar o potencial de inibição viral do SARS-CoV-2.

PALAVRAS - CHAVE: Bioinformática estrutural e aplicada, Inibição viral, Modelagem molecular, Prospecção de fármacos.

TERPINEN-4-OL (-)4TRP AS A DRUG CANDIDATE FOR COVID-19

ABSTRACT: In late 2019, a new coronavirus (SARS-CoV-2) emerged in China causing the biggest viral pandemic in recent times. The inexistence of specific medications led to an incessant race for the repositioning of drugs in the scientific world, to identify promising molecules for the treatment of COVID-19. NSP9 is a replicase that is associated with viral replication of SARS-CoV-2 and therefore represents an important target for inhibitor compounds. Terpinen-4-ol is a monoterpene with numerous pharmacological properties, including antimicrobial and antiviral activities. The present study aimed to perform molecular docking simulations between NSP9 and (-)-terpinen-4-ol. The molecules were obtained from a public database (PDB and ZINC). The Autodocktools 1.5.6 program was used for the docking simulations, while the interaction analysis and visual analysis of the complexes were performed using the DS-Discovery Studio program. The binding energies obtained had negative values ranging from -4.39 to -4.19 kcal/mol. The monoterpene interacted with 8 amino acids from the enzyme's catalytic site, most of which were hydrophobic. A hydrogen bond was formed between the ARG40 and the hydroxyl group of the ligand. The other interactions were represented by alkyl and pi-alkyl bonds promoted by three amino acids and van der Waals interactions with four other amino acids. These results indicate an affinity between the ligand and the active site of the enzyme. Terpinen-4-ol is an interesting candidate for *in vitro* and *in vivo* assays to determine the potential for viral inhibition of SARS-CoV-2.

KEYWORDS: Structural and Applied Bioinformatics, Viral Inhibition, Molecular Modeling, Drug Prospecting.

1 | INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo coronavírus denominado como SARS-CoV-2 surgiu na cidade de Wuhan, China, e causou um surto de pneumonia viral incomum. A síndrome respiratória aguda grave causada por esse vírus altamente transmissível, conhecida como Doença do Coronavírus-2019 (COVID-19), rapidamente se espalhou por todo o mundo e, em 11 março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a COVID-19 como uma pandemia (HU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Até o final de maio de 2021, foram registrados mais de 171 milhões casos e 3,5 milhões de mortes por COVID-19 (CORONAVÍRUS RESOURCE CENTER, 2021).

COVID-19 é, até o momento, a terceira doença humana altamente patogênica causada por coronavírus. Embora menos mortal do que SARS e MERS, a rápida propagação desta doença altamente contagiosa representou a ameaça mais severa para a saúde global neste século. O surto de SARS-CoV-2 já dura mais de um ano e é provável que este vírus emergente estabeleça um nicho em humanos e coexista conosco por muito tempo (HU *et al.*, 2020).

Compreender a virologia dos coronavírus, os métodos para controlar sua disseminação e dispor de tratamentos eficazes são tarefas necessárias para manter a saúde global e a estabilidade econômica. A inexistência de medicamentos específicos contra o

SARS-CoV-2 ocasionou uma incessante corrida no meio científico para reposicionamento de fármacos e identificação de moléculas promissoras no tratamento da COVID-19.

O tratamento de infecções causadas pelos coronavírus têm se concentrado nas seguintes estratégias terapêuticas: vacinação com a glicoproteína Spike presente no envelope do SARS-Cov-2 e direcionamento de pequenas moléculas inibidoras cujos alvos são enzimas virais conservadas (LITTLER *et al.*, 2020).

O genoma viral do SARS-CoV-2 codifica 29 proteínas, muitas das quais poderiam servir como alvos potenciais para drogas antivirais. Dentre essas proteínas, a proteína spike (S), as proteases C-like e as proteínas do nucleocapsídeo têm ganhado interesse crescente devido aos seus papéis relevantes no reconhecimento da célula hospedeira, replicação viral, processamento e formação da estrutura do nucleocapsídeo (HOLANDA *et al.*, 2021).

Adicionalmente, algumas proteínas não estruturais dos coronavírus parecem importantes para a replicação viral no SARS-CoV e influenciam sua patogênese. Considerando a homologia com SARS-CoV-2, essas proteínas não estruturais são alvos de interesse, devido às possíveis funções conservadas dentro do ciclo de reprodução viral. Dentre essas proteínas, a proteína NSP9 (do inglês *non structural protein 9*) presumidamente medeia a replicação viral e a virulência. Acredita-se que a NSP9 se liga ao RNA de uma forma exclusiva nos betacoronavírus, entretanto as bases moleculares precisam ser melhor elucidadas (LITTLER *et al.*, 2020).

De acordo com Sutton *et al.* (2004), a NSP9 possivelmente desempenha funções múltiplas no ciclo de replicação dos coronavírus, interagindo com outras proteínas para a formação do complexo de replicação viral. Dessa forma, a NSP9 é um importante alvo para a busca de candidatos a fármacos antivirais que atuem como inibidores da replicação do SARS-CoV-2.

Dentre os possíveis candidatos à fármaco, os terpenóides têm apresentado variadas propriedades farmacológicas. O monoterpeneo 4-terpineol (4TRP) é um metabólito secundário encontrado no óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel (TIGHE *et al.*, 2013), *Croton argyrophylloides* Muell Arg (MORAIS *et al.*, 2006) e *Alpinia zerumbet* “Variegata” (MACEDO *et al.*, 2013). O 4TRP tem diversas atividades farmacológicas demonstradas, incluindo atividade antimicrobiana (NINOMIYA *et al.*, 2013) e antiviral (GAROZZO *et al.*, 2009).

O presente estudo adotou como objetivo fazer simulações de *docking* molecular para prever a interação entre a proteína NSP9 e o monoterpeneo (-)-4-terpineol.

2 | METODOLOGIA

Para avaliação preliminar do potencial do 4-terpineol como candidato a fármaco como inibidor viral do SARS-CoV-2 foi utilizada uma abordagem *in silico* a partir de ensaios

de Docking Molecular. As estruturas do ligante e da proteína foram obtidas de bases de dados públicas.

A estrutura tridimensional (3D) do (-)-4-terpineol, (-)-4TRP, foi obtida na base de dados de pequenas moléculas, ZINC database (<https://zinc.docking.org/>), com o código de acesso ZINC04262096 (Figura 1).

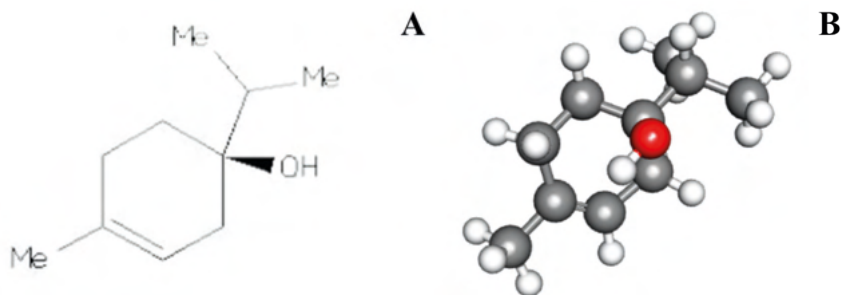


Figura 1. Visualização 2D (A) e 3D (B) do ligante (-)-4-terpineol.

A estrutura tridimensional da NSP9 (PDB ID: 6W4B) foi obtida no banco de dados PDB - *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), elucidada por meio de cristalografia de raios-X e apresentando uma resolução de 2.95 Å. (Figura 2).

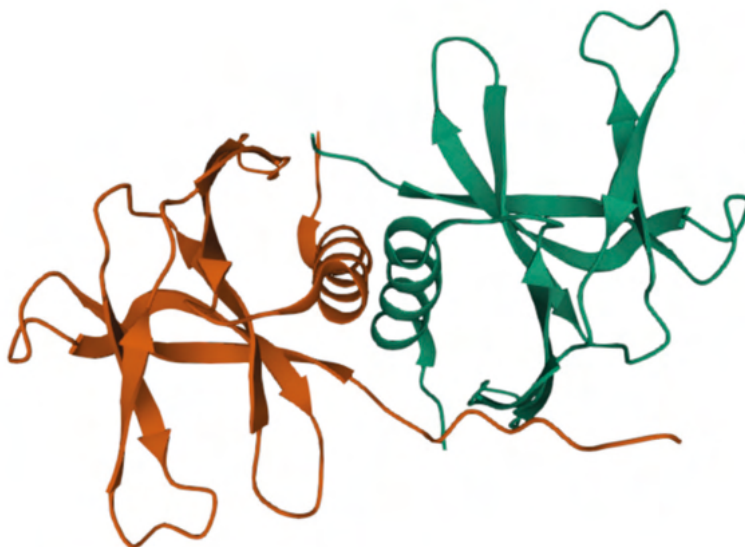


Figura 2. Estrutura do homodímero da proteína NSP9 do SARS-CoV-2 (PDB ID: 6W4B). As duas cadeias polipeptídicas estão representadas nas cores laranja e verde.

As simulações de *docking* proteína-ligante foram realizadas no programa Autodock Tools 1.5.6 (MORRIS *et al.*, 2009), por meio de *docking* semirrígido, no qual o receptor foi considerado na sua estrutura rígida e o ligante como flexível. O *grid* foi configurado para abranger o máximo de pontos (126x126x126) com cobertura da estrutura completa da proteína. Os cálculos realizados para *docking* e obtenção dos complexos com menor energia foram realizados por meio do Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) com os seguintes parâmetros: 10.000 réplicas, população de 150 indivíduos, 2.500.000 avaliações de energia, 27.000 gerações. As taxas de mutação e cruzamento foram respectivamente 0,02 e 0,8. Foram, então, gerados 10 melhores complexos e ordenados com base no ranking de menor energia. As estruturas tridimensionais (3D) dos complexos foram avaliadas no software Discovery Studio. Adicionalmente, os resíduos do sítio catalítico foram inferidos pelo programa GHECOM (<https://pdj.org/ghecom/>) (KAWABATA, 2010).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 10 complexos gerados pelo *docking* molecular apresentaram energias de ligação com valores negativos variando de -4.39 a -4.19 kcal/mol. A partir de tais valores negativos é possível inferir que é termodinamicamente favorável a existência das moléculas formando um complexo. Os resultados de energias de ligação e constantes de inibição (K_i) para as cinco melhores conformações estão mostrados na Tabela 1. A visualização 3D do complexo de menor energia no software Discovery Studio está mostrada na Figura 3.

| Complexo | Energia livre de ligação | Energia intermolecular | K _i | Pontes de hidrogênio |
|----------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------------|
| 1 | -4,43 kcal/mol | -5,03 kcal/mol | 566,8 μM | A:ARG40:O - <O> H18 |
| 2 | -4,39 kcal/mol | -4,99 kcal/mol | 600,41 μM | - |
| 3 | -4,37 kcal/mol | -4,96 kcal/mol | 628,14 μM | A:ARG40:O - <O> H18 |
| 4 | -4,28 kcal/mol | -4,87 kcal/mol | 733,9 μM | A:ARG40:O - <O> H18 |
| 5 | -4,28 kcal/mol | -4,87 kcal/mol | 732,38 μM | A:ARG40:O - <O> H18 |

Tabela 1. Resultado dos cinco melhores complexos do (-)4TRP com a NSP9.

O monoterpene (-)4TRP interagiu com oito aminoácidos do sítio catalítico da enzima, sendo a maioria hidrofóbicos (Figura 4). Ocorreu a formação de uma ligação de hidrogênio entre o resíduo ARG40 e o grupamento hidroxila do ligante (-)4TRP. As outras interações foram representadas por ligações do tipo alquil e pi-alquil promovidas por três resíduos (PHE57, ILE66 e VAL42) e interações de van der Waals com outros quatro resíduos (PRO58, LYS59, THR68 e PHE41). O putativo sítio de ligação do (-)4TRP faz parte do sítio catalítico predito para a NSP9 pelo programa GHECOM, conforme mostrado na Figura 5.

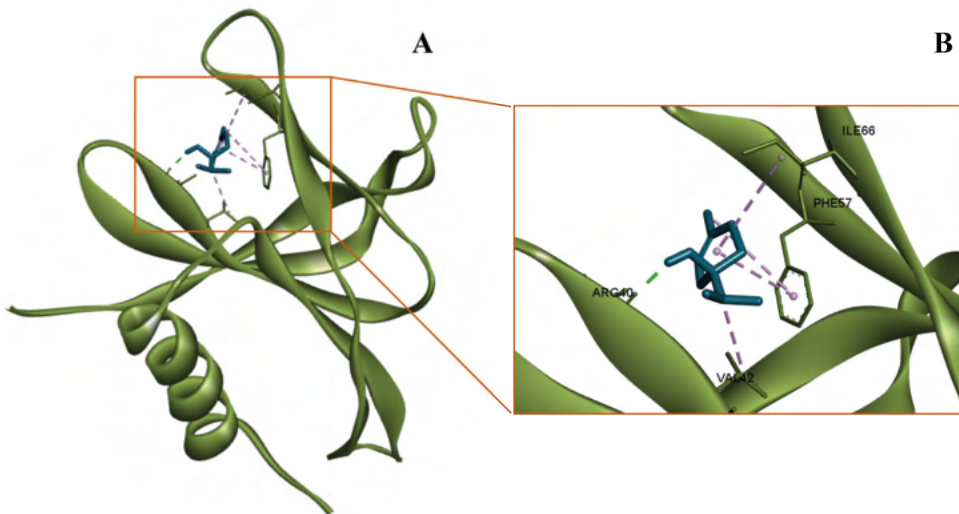


Figura 3. Representação do sítio catalítico da NSP9 com o ligante (-)4TRP visualizado no Discovery Studio. Representados em verde estão a cadeia A da NSP9 e os resíduos de ancoragem e representado em azul, o ligante (-)4TRP.

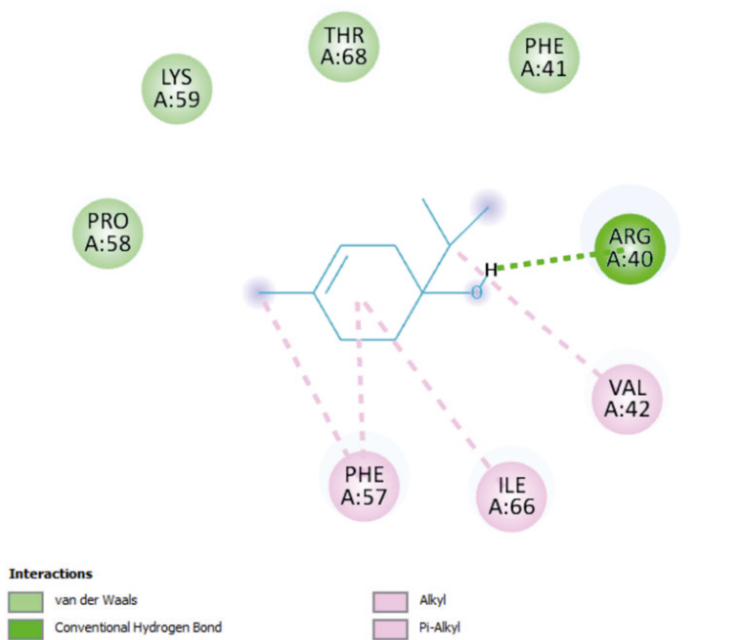


Figura 4. Diagrama 2D representando as interações entre o (-)4TRP e os resíduos da NSP9 obtido no software Discovery Studio.

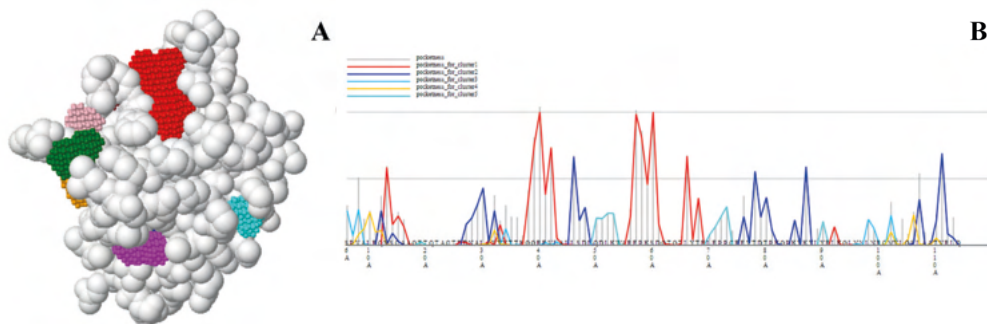


Figura 5. Representação 3D (A) e gráfica (B) dos sítios ativos preditos pelo programa GHECOM. Observa-se que os resíduos que interagiram com o ligante (-)4TRP nas simulações de docking encontram-se no cluster 1, representado em vermelho.

Estes resultados indicam uma afinidade entre o (-)4TRP e o sítio catalítico na NSP9, sugerindo que esse monoterpene possa atuar como um possível inibidor dessa enzima. Resultados semelhantes foram obtidos por Maia *et al.* (2020) em ensaios de *docking* molecular com o monoterpene mentol e a NSP9 cujas energias de ligação variaram entre -5,05 kcal/mol a -4,22 kcal/mol.

4 | CONCLUSÃO

O monoterpene 4-terpineol é um candidato interessante para realização de outros ensaios *in silico*, além de ensaios *in vitro* e *in vivo*, visando determinar o potencial de inibição viral do SARS-CoV-2. Vale ressaltar que esses ensaios são necessários antes de qualquer possibilidade de uso medicamentoso do 4-terpineol para tratamento específico da COVID-19.

REFERÊNCIAS

CORONAVÍRUS RESOURCE CENTER. COVID-19 Map, 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 31 maio 2021.

GAROZZO, A.; TIMPANARO, R.; BISIGNANO, B.; FURNERI, P.M.; BISIGNANO, G.; CASTRO, A. In vitro antiviral activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. **Lett. Appl. Microbiol.**, v. 49, n.6, p 806-808, 2009.

HOLANDA, V.N.; LIMA, E.M.A.; SILVA, W.V.D.; MAIA, R.T.; MEDEIROS, R.L.; GHOSH, A.; LIMA, V.L.M.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. Identification of 1,2,3-triazole-phthalimide derivatives as potential drugs against COVID-19: a virtual screening, docking and molecular dynamic study. **J. Biomol. Struct. Dyn.**, [publicado online], p. 1-19, 2021.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat. Rev. Microbiol.**, v.19, n. 3, p.141-154, 2021.

KAWABATA, T. Detection of multi-scale pockets on protein surfaces using mathematical morphology. **Proteins**, v. 78, n. 5, p. 1195-1121, 2010.

LITTLER, D.R.; GULLY, B.S.; COLSON, R.N.; ROSSJOHN, J. Crystal Structure of the SARS-CoV-2 Non-structural Protein 9, Nsp9, **iScience**, v. 23, n. 7, 2020.

MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, M.B.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; RIBEIRO, W.L.C.; SANTOS, J.M.L.; MORAIS, S.M.; PAULA, H.C.B.; BEVILAQUA, C.M.L. In vitro effects of *Coriandrum sativum*, *Tagetes minuta*, *Alpinia zerumbet* and *Lantana camara* essential oils on *Haemonchus contortus*. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v. 22, n. 4, p. 463-469, 2013.

MAIA, R.T.; MEDEIROS, R.L. ; BRAZ, L.C.C. ; ARAÚJO, B.M.R.; COELHO, G.D.; NÓBREGA, F.F.F. Docking molecular evidencia o mentol como potencial inibidor de uma proteína de replicação viral (NSP9) SARS-CoV-2. **Revista Plantão**, v. 1, p. 21-23, 2020.

MORAIS, S. M.; CATUNDA JUNIOR, F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS NETO, J.S.; RONDINA, D.; CARDOSO, J.H.L. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de Croton do nordeste do Brasil. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 907-910, 2006.

MORRIS, G.M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M.F.; BELEW, R.K.; GOODSSELL, D.S.; OLSON, A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J. Comput. Chem.**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

NINOMIYA, K.; HAYAMA, K.; ISHIJIMA, S.; TAKAHASHI, M.; KURIHARA, J.; ABE S. Effects of Inhibitory Activity on Mycelial Growth of *Candida albicans* and Therapy for Murine Oral Candidiasis by the Combined Use of Terpinen-4-ol and a Middle-chain Fatty Acid, Capric Acid. **Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 133, n. 1, p. 133-140, 2013.

SUTTON, G.; FRY, E.; CARTER, L.; SAINSBURY, S.; WALTER, T.; NETTLESHIP, J.; BERROW, N.; OWENS, R.; GILBERT, R.; DAVIDSON, A.; SIDDELL, S.; POON, L.L.; DIPROSE, J.; ALDERTON, D.; WALSH, M.; GRIMES, J.M.; STUART, D.I. The nsp9 replicase protein of SARS-coronavirus, structure and functional insights. **Structure**, v. 12, n. 2, p. 341-53, 2004.

WANG, M.Y.; ZHAO, R.; GAO, L.J.; GAO, X.F.; WANG, D.P.; CAO, J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 10, 587269, 2020.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Assistência Farmacêutica 9, 17, 48, 120, 123, 152, 153, 154, 159, 160, 161

Atenção Farmacêutica 11, 40, 70, 72, 73, 76, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 152, 153

Automedicação 12, 46, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130

B

Benefícios 16, 17, 18, 22, 23, 63, 73, 82, 112, 113, 114, 158

Bioinformática estrutural e aplicada 53

Biotecnologia 89, 90, 96, 165

Brasil 1, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 60, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 109, 110, 120, 122, 124, 125, 128, 129, 130, 148, 149, 151, 157, 159, 160, 161, 162

C

Canabidiol 12, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138

Câncer de mama 12, 6, 10, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163

Câncer de Próstata 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39

Câncer de próstata resistente a castração metastática 26, 28

Cannabis sativa L. 131, 132

Cienciometria 89

Cirurgia bariátrica 12, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151

Compostos Secundários 1, 6, 8

Conhecimento 2, 9, 11, 5, 19, 39, 40, 61, 62, 63, 67, 68, 79, 90, 93, 97, 120, 124, 128, 153

D

Descarte 10, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 129, 159

Diabetes 11, 66, 67, 70, 71, 93, 94

Doenças Respiratórias 10, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 79

E

Efeitos Adversos 19, 67, 120, 128, 137

Epilepsia 12, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139

Estabilidade 11, 4, 54, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 108, 109, 110

Estética 12, 111, 112

Evento Adverso 70, 75

F

Fruta do lobo 89, 90, 92, 94, 95

G

Gestante 21, 78, 79, 80, 81

H

Hipertensão 11, 21, 47, 50, 51, 61, 67, 68, 69, 70, 71

I

Inibição viral 53, 59

L

Lobeira 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97

Lu-177-PSMA 26, 27, 28, 37, 39

M

Manipulação 17, 98, 99, 100, 159, 160, 161, 162, 163, 164

Matriz Extracelular 1, 2, 3

Medicamentos 10, 5, 14, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 99, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 137, 147, 148, 149, 152, 154, 158, 159, 160, 162, 164

Medicamentos Antineoplásicos 152, 154, 162

Meio Ambiente 40, 41, 42, 45, 46, 47, 125, 130

Metalloproteinase 2 E 9 1

Mídia 78, 79, 81, 82, 86, 120, 128

Mikania Glomerata 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Modelagem molecular 53

N

Niacinamida 111, 112, 114, 116, 117

O

Oncologia 24, 152, 154, 159, 160, 161, 162, 163

P

Plantas do cerrado 7, 8

Plantas Medicinais 5, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 95, 96, 97

Polifarmácia 11, 69, 70, 72, 74, 75, 76

Polimedicação 61

Propagandas 62, 67, 68, 78, 81, 82, 85, 127

Prospecção de fármacos 53

Protetor solar 98, 103, 109

PSMA 10, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

R

Radiofármacos 26, 28, 32, 36

S

Saúde 9, 11, 5, 11, 17, 19, 20, 24, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 85, 86, 109, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 138, 143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 165

Saúde do Idoso 61, 67

T

Tabagismo 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86

U

Uso de medicamentos 20, 42, 47, 61, 66, 69, 72, 76, 77, 120





V

Vitamina B3 12, 111, 113, 115, 116, 117

Vitamina B12 12, 141, 143, 150

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas







-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

3

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

3