

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DE SÃO BERNARDO - CCSB**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA**

**SABRINA KELLY SILVA ALVES**

**POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Myracrodruon urundeuva* F.F. &  
M.F. Alemão (Anacardiaceae) NA INIBIÇÃO DAS PROTEÍNAS DE ENTRADA  
CELULAR DO SARS-COV-2: UM ESTUDO COMPUTACIONAL**

**SÃO BERNARDO - MA**

**2023**

**SABRINA KELLY SILVA ALVES**

**POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Myracrodruon urundeuva* F.F.  
& M.F. Alemão (Anacardiaceae) NA INIBIÇÃO DAS PROTEÍNAS DE ENTRADA  
CELULAR DO SARS-COV-2: UM ESTUDO COMPUTACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais/ Química, da Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências São Bernardo, como requisito para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha

**SÃO BERNARDO - MA**

**2023**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Silva Alves, Sabrina Kelly.

Potencial dos constituintes químicos da Myracrodruon urundeuva F.F. & M.F. Alemão Anncardiaceae na inibição das proteínas de entrada celular do SARS-COV-2: um estudo computacional / Sabrina Kelly Silva Alves. - 2023.

48 p.

Orientador(a): Jefferson Almeida Rocha.

Curso de Ciências Naturais - Química, Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências São Bernardo, 2023.

1. Docagem molecular. 2. Myracrodruon urundeuva F.F. & M.F. Alemão. 3. SARS-CoV-2. I. Rocha, Jefferson Almeida. II. Título.

**SABRINA KELLY SILVA ALVES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais/ Química, da Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências São Bernardo, como requisito para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em: 27/06/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Email: já.rocha@ufma.br

---

Prof. <sup>a</sup> Me. Cleiane Dias Lima (Membro 01)

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAR

Email: cleiane.lima@ufpi.edu.br

---

Prof. Dr. Josberg Silva Rodrigues (Membro 02)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Email: josberg.silva@ufma.br

Dedico o resultado deste trabalho e todo esforço feito ao longo da minha vida acadêmica para aqueles que sempre me apoiaram e acreditaram na minha capacidade: aos meus pais, família e amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido forças para enfrentar todos os obstáculos que surgiram durante esta etapa, por me mostrar que a persistência e esforço continuo são capazes de trazer bons resultados. Sem Ele nada seria possível.

A jornada acadêmica não é fácil, mas com boas companhias nenhuma caminhada é tão árdua. Sendo assim, gostaria de expressar minha gratidão àqueles que tive a sorte de conhecer, amizades sinceras que levarei durante toda minha vida. E por fim, demonstro minha gratidão ao grupo de pesquisa QUIMEBIO, um aliado importante, que me fez crescer, acreditar e sonhar com uma carreira muito além da graduação, este é apenas o começo!

**RESUMO:** Pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*, o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, representa atualmente um evento grave de biossegurança ao ser caracterizado como altamente contagioso e potencialmente fatal, levando a óbito um total de 6,125,929 pessoas e 481,521,638 casos confirmados em todo o mundo até o dia 28 de março de 2022. Desencadeando respostas rápidas e eficientes por parte da comunidade científica para conter suas ações virais. Neste contexto, destaca-se os produtos naturais como principais elementos de pesquisa, estudo e inovação das indústrias farmacêuticas, utilizando-se de sua ampla diversidade química relacionada aos diferentes mecanismos de cada classe fotoquímica, para determinar compostos capazes de inibir o novo coronavírus. Com base nestas informações, o presente trabalho tem por objetivo analisar as interações direta entre os constituintes químicos da planta *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão, utilizada na medicina tradicional nordestina, com as proteínas específicas e atuantes no desenvolvimento do SARS-CoV-2 a fim de fornecer informações necessárias para o desenvolvimento de novos fármacos. Para prever a orientação mais adequada mediante a ligação de uma molécula (ligante) em seu receptor (proteína), utilizou-se simulações computacionais através da docagem molecular, os melhores resultados foram avaliados quanto suas propriedades farmacocinéticas através da ferramenta online pkCSM – pharmacokinetics. Os resultados experimentais *in vitro* apontam o composto químico Agatisflavona, proveniente das folhas, como o mais apto para testes farmacológicos, uma vez que demonstra ótima afinidade molecular (-9,3 a -9,7 kcal.mol<sup>-1</sup>) com três proteínas funcionais (Spike, M<sup>Pro</sup>, RBD) para o desenvolvimento do vírus.

**Palavras chaves:** *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão, docagem molecular, SARS-CoV-2

**ABSTRACT:** Belonging to the *Nidovirales* order, *Coronaviridae* family, *Coronavirinae* subfamily, SARS-CoV-2, the etiological agent of Covid-19, currently represents a serious biosafety event as it is characterized as highly contagious and potentially fatal, leading to the death of a total of 6,125,929 people and 481,521,638 confirmed cases worldwide by March 28, 2022. Triggering quick and efficient responses from the scientific community to contain its viral actions. In this context, natural products stand out as the main elements of research, study and innovation of the pharmaceutical industries, using their wide chemical diversity related to the different mechanisms of each photochemical class, to determine compounds capable of inhibiting the new coronavirus. Based on this information, the present work aims to analyze the direct interactions between the chemical constituents of the *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão plant, used in traditional northeastern medicine, with the specific proteins that act in the development of SARS-CoV-2 in order to provide necessary information for the development of new drugs. To predict the most appropriate orientation by binding a molecule (ligand) to its receptor (protein), computational simulations were used through molecular docking, the best results were evaluated in terms of their pharmacokinetic properties using the online tool pkCSM – pharmacokinetics. The *in vitro* experimental results indicate the chemical compound Agatisflavona, from the leaves, as the most suitable for pharmacological tests, since it demonstrates excellent molecular affinity (-9,3 to -9,7 kcal.mol<sup>-1</sup>) with three functional proteins (Spike, M<sup>Pro</sup>, RBD) for virus development.

**Keywords:** *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão, molecular docking, SARS-CoV-2



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01:** Estrutura do virião do SARS-CoV-2. As proteínas S, E e M formam o envelope do CoV, já as proteínas N formam o capsídeo para empacotar o RNA genômico. A proteína S se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), permitindo que o vírus entre na célula hospedeira.....17
- Figura 02:** *M. urundeuva*. (A) Aspecto geral; (B) indivíduo paucifoliada; (C) folhas; (D) frutos; (E) flores.....19
- Figura 03:** Estrutura química bidimensional dos constituintes químicos da planta *M. urundeuva* que apresentaram melhores resultados (Grupos 9, 10 e 11) mediante o processo de docagem molecular. A saber; 1 (Agatisflavona); 2 (Quercetina); 3 (Galocatequina gallati); 4 (Taxifolina); 5 (Luteolina); 6 (Quercitrina); 7 (Eriodictiol); 8 (Apigenina); 9 (Naringenina); 10 (ácido criptoclorogênico); 11 (Feruloil-D-ácido quínico) e 12 (Galocatequina).....26
- Figura 04:** Número total de resultados, dados em termos da energia livre de ligação ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), classificados por categorias.....27
- Figura 05:** Proteínas que mais se destacaram dentre os melhores resultados (Grupos 10,11 2 12) .....27
- Figura 06:** Complexo Agatisflavona com a proteína Spike. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul) e ligante (vermelho). (B) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).....28
- Figura 07:** Complexo Agatisflavona com Sitio de interação Spike(laranja)/ECA2 (amarela) (RBD). (A) estrutura tridimensional entre a proteína e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).....29
- Figura 08:** Complexo Agatisflavona com a proteína M<sup>Pro</sup>. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).....30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Parâmetros de afinidade molecular, referente aos grupos 10, 11 e 12, entre os constituintes químicos da planta <i>M. urundeuva</i> selecionados e as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2) .....	24
<b>Tabela 02:</b> Parâmetros de afinidade molecular referente aos fármacos Remdesivir, Baricitinibe e Molnupiravir com as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2) .....	31
<b>Tabela 03:</b> Propriedades de absorção dos constituintes químicos da planta <i>M. urundeuva</i> pertencentes aos grupos 10,11 e 12.....	32
<b>Tabela 04:</b> Propriedades de distribuição dos constituintes químicos da planta <i>M. urundeuva</i> pertencentes aos grupos 10, 11 e 12.....	33
<b>Tabela 05:</b> Propriedades de toxicidade dos constituintes químicos da planta <i>M. urundeuva</i> pertencentes aos grupos 10, 11 e 12.....	34
<b>Tabela S1:</b> Parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em $\Delta G_{bind}$ (kcal/mol <sup>-1</sup> ) entre os constituintes químicos da planta <i>M. urundeuva</i> com as proteínas ECA2, M <sup>Pro</sup> , RBD e Spike do novo coronavírus Covid-19.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNA - Ribonucleic acid

CSSE - Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas

JHU - Universidade Johns Hopkins

SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave

OMS - Organização Mundial da Saúde

CoVs – Coronavírus

HCoV-229E - Coronavírus humano 229E

HCoV-NL63 - Coronavírus humano NL63

HCoV-OC43 - Coronavírus humano OC43

HCoV-HKU1 - Coronavírus humano HKU1

SARS-CoV-1 - Síndrome respiratória aguda grave

MERS-CoV - Coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio

PDB - Protein Data Bank

S – Spike

ECA2 - Enzima conversora da angiotensina

M<sup>Pro</sup> - Protease principal 3CL

RBD - Domínio de ligação ao receptor

ADT - Autodock Tools

ADMET - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivo geral .....	15
2.2 Objetivos específicos .....	15
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
3.1 O coronavírus e a Covid-19 .....	16
3.1 Plantas medicinais ( <i>M. urundeuva</i> ).....	18
3.3 Docagem molecular .....	20
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>22</b>
4.1 Prospecção tecnológica sobre os compostos químicos naturais da planta <i>M. urundeuva</i> .....	22
4.2 Otimização dos compostos .....	22
4.3 Determinação do sítio ativo .....	22
4.4 Docagem molecular .....	23
4.5 Predição ADME-TOX .....	23
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>24</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>36</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O epicentro pandêmico da Covid-19, doença causada pelo atual vírus SARS-CoV-2, foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan-China, apresentando como principais sintomas clínicos em seus hospedeiros: tosse seca, dispneia, febre e infiltrados pulmonares bilaterais (DOURADO *et al.*, 2020). Desde então, sua repercussão tem gerado grandes desafios para todas as nações e povos do nosso planeta, afetando não apenas os sistemas públicos e privados de saúde, mas também a economia mundial.

Pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*, e sendo formado por RNA de fita única, com sentido positivo de leitura, um nucleocapsídeo e proteínas Spike (OLIVEIRA; MATOS; SIQUEIRA, 2020), está mais nova cepa tem representado atualmente um evento grave de biossegurança ao ser caracterizada como altamente contagiosa e potencialmente fatal, levando a óbito um total de 6,125,929 pessoas e 481,521,638 casos confirmados em todo o mundo até o dia 28 de março de 2022, de acordo com o Painel COVID-19 do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) da Universidade Johns Hopkins (JHU). Desencadeando respostas rápidas e eficientes por parte da comunidade científica para conter suas ações virais.

Neste contexto, destaca-se os produtos naturais como principais elementos de pesquisa, estudo e inovação das indústrias farmacêuticas, utilizando-se de sua ampla diversidade química relacionada aos diferentes mecanismos de cada classe fotoquímica, para determinar compostos capazes de inibir o novo coronavírus (ANTONIO; WIEDEMANN; JUNIOR, 2020). Com base nestas informações, uma planta conhecida nacionalmente como Aroeira do Sertão (*Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão), utilizada na medicina tradicional nordestina, e descrita por apresentar em seus princípios bioativos (taninos e chalconas) grande potencial terapêutico antioxidante, anti-inflamatório e neuro protetor, pode torna-se uma fonte de estudo promissor neste ramo científico (DOMINGOS; SILVA 2020).

Com o auxílio das técnicas computacionais utilizadas em Bioinformática, os procedimentos desta área podem ser beneficiados, uma vez que esta vertente tecnológica possibilita a redução de tempo e custos financeiros, acelerando a obtenção dos resultados experimentais *in vitro* e *in vivo*, já que elas facilitam a organização dos dados e auxiliam na escolha dos alvos ou hipóteses a serem testados na bancada (FILHO *et al.*, 2020). Contribuindo consideravelmente para o desenvolvimento de soluções criativas e inteligentes em várias esferas prioritárias, como no desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos.

Uma destas técnicas é a realização de simulações computacionais através da docagem molecular, uma ferramenta capaz de prever a orientação mais adequada para a ligação de uma molécula (ligante) em seu receptor (proteína), a fim de formar um complexo estável. Envolvendo representações estruturais mais próximas possível do real, através de um conjunto de cálculos, utilizando a química teórica como instrumento matemático e a computação gráfica para manusear os modelos obtidos (FAN; FU; ZHANG, 2019).

Desta forma, com a esperança de identificar novas moléculas promissoras contra a COVID-19, foi utilizado um estudo computacional por docagem molecular para rastrear constituintes químicos presentes na espécie *M. urundeuva* capazes de interagir com proteínas específicas atuantes no desenvolvimento do SARS-CoV-2, a fim de inibir sua ação viral.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a interação química entre os constituintes da planta *M. urundeuva* e proteínas específicas, atuantes no desenvolvimento do SARS-CoV-2.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Prospecção de compostos químicos naturais candidatos para os estudos de afinidade molecular;
- Selecionar as proteínas do coronavírus no banco de dados de proteínas;
- Realizar docagem molecular com as proteínas e os ligantes selecionados;
- Estudar as propriedades farmacocinéticas por ADME-TOX.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 O coronavírus e a Covid-19

Doenças infecciosas emergentes e reemergentes são constantes desafios para a saúde pública global. Em 31 de dezembro de 2019 as autoridades de saúde chinesas relataram para a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma epidemia de casos com infecções respiratórias inferiores detectada em Wuhan, a maior área metropolitana da província de Hubei (CASCELLA, 2023). Até aquele momento não se sabia a origem do agente causador da doença, designando-se assim, os primeiros casos, como “pneumonia de etiologia desconhecida”, que em seguida, passou a ser atribuída a um novo vírus pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* (Cov) e subfamília *Coronavirinae*, denominado 2019-nCov, e posteriormente batizado de SARS-CoV-2 (agente etiológico da COVID-19) (OLIVEIRA; MATOS; SIQUEIRA, 2020).

Antecedente a descoberta desta nova linhagem, o genoma de seis espécies de Coronavírus (CoVs) já haviam sido totalmente sequenciados e relatados para o GenBank (em novembro de 2002) (BRIAN; BARIC,2005). Quatro dessas espécies, incluindo HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, causam apenas infecções relativamente leves e autoimunes, com sintomas respiratórios limitantes. As demais, SARS-CoV-1 e MERS-CoV, são altamente patogênicas e capazes de provocar a síndrome respiratória aguda grave com taxas elevadas de mortalidade (LI *et. al.*, 2020).

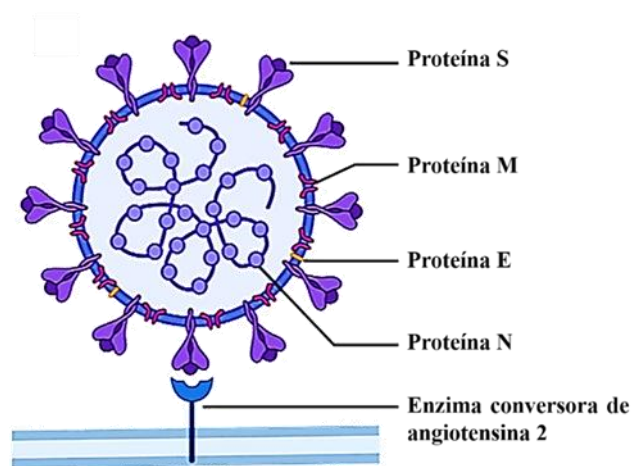
Formado por um RNA de fita única, com sentido positivo de leitura, proteínas estruturais N (nucleocapsídeo), E (envelope), M (membrana) e S (Spike ou espículas - que conferem aparência de coroa solar, corona em latim) (Figura 01), o SARS-CoV-2, assim como o SARS-CoV-1, compartilham diversas características morfológicas e funcionais, dentre as quais, destaca-se o mecanismo de entrada celular para replicação viral (ALMEIDA *et. al.*, 2020). A glicoproteína S (~150 KDa) liga-se ao seu receptor (humano), a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2 - expressa, principalmente, em células do sistema respiratório), para promover a fusão entre as membranas virais e hospedeiras, ocasionando no pico da infecção, bem como na disseminação eficiente do vírus (DEHARO *et. al.*, 2004).

As demais substâncias proteicas citadas anteriormente são fundamentais para a obtenção de uma partícula viral completa e, além disso, também estão relacionadas com outros aspectos do ciclo de replicação do coronavírus. A proteína M (~25-30 KDa), responsável por definir a forma e tamanho do antígeno, em conjunto com a proteína E (~8-12 KDa), altamente



hidrofóbica e designada a função de liberação de novos vírions nas células hospedeiras, atuam diretamente na formação do envelope viral maduro. Já a proteína N (~99 KDa), a única que se liga ao genoma viral para formar o nucleocapsídeo (complexo proteína N - RNA), desempenha papel importante para a montagem e brotamento do Cov (ACCINELLI *et. al.*, 2020; FELÍCIO; ROSSI; PEREIRA, 2021).

**Figura 01:** Estrutura do virião do SARS-CoV-2. As proteínas S, E e M formam o envelope do CoV, já as proteínas N formam o capsídeo para empacotar o RNA genômico. A proteína S se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), permitindo que o vírus entre na célula hospedeira.



**Fonte:** Adaptado, LI *et al.*, (2020)

A transmissão do SARS-CoV-2, segundo dados epidemiológicos, ocorre mediante contato direto, por gotículas infectadas e fômites propagadas por um indivíduo doente ao tossir, espirrar ou mesmo falar e respirar a menos de 1 metro de distância, resultando na inoculação do vírus em boca, nariz e conjuntiva de uma pessoa susceptível (NASCIMENTO *et. al.*, 2020). Com período de incubação correspondente a 5 ou 6 dias (podendo se prolongar para 14 dias), as manifestações clínicas causadas por esta variante levam a uma pneumonia aguda, resultando em danos nos alvéolos, estruturas pulmonares responsáveis pela oxigenação sanguínea (SCHOEMAN; FIELDING, 2009).

As lesões nestas estruturas podem gerar severas consequências, tais como: desconforto respiratório, choque séptico, falência múltipla dos órgãos e conseqüentemente a morte do paciente por parada cardiorrespiratória (LIN *et al.*, 2020). Além de afetar gravemente o sistema respiratório, em alguns casos o coronavírus pode provocar doenças hepáticas e problemas neurológicos (MARRA *et al.*, 2003).

Ao analisar a distribuição por faixa etária do número de casos e óbitos ocasionados pela Covid-19, no Brasil e no mundo, observa-se uma maior incidência desta doença à medida que

a idade do paciente avança. O motivo para esta maior fragilidade está relacionado a imunossenescência, ou seja, o declínio da função imunológica e consequente aumento da suscetibilidade e vulnerabilidade às doenças infectocontagiosas (BARBOSA *et al.*, 2020).

Atualmente, a imunidade obtida por vacinas tem se mostrado bastante eficaz frente ao combate e cura desta doença, mas existem sérios problemas relacionados a desigualdade de acesso aos imunizantes e ao surgimento de novas variantes, o que reforça a necessidade de pesquisas científicas para desenvolver novos métodos, acessíveis e seguros, para o seu tratamento. Entretanto, medidas simples de contenção e prevenção continuam sendo uma alternativa viável, distanciamento social, uso de máscaras e medidas de higiene pessoal tem ajudado diversos países a reduzir o número de infectados e mortos por esta doença (TIAN *et al.*, 2020).

### **3.1 Plantas medicinais (*M. urundeuva*)**

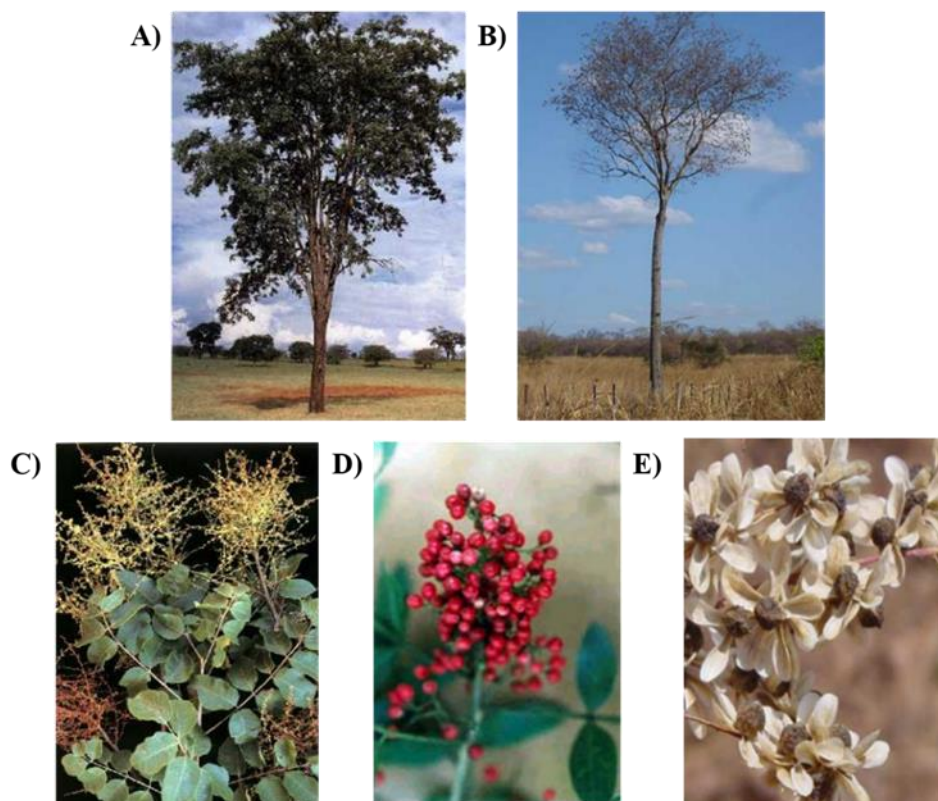
O Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, contando com aproximadamente 350 a 550 mil espécies, das quais, apenas 8% foram estudadas para fins medicinais, tendo por base a série de conhecimentos e informações provenientes das comunidades tradicionais sobre os princípios bioativos naturais (HEINZMANN; BARROS, 2007). Segundo Monteles e Pinheiro (2007), estas populações guardam um saber significativo a respeito de métodos alternativos para a cura, tratamento e prevenção das doenças mais frequentes, isso porque apresentam modos de vida e culturas diretamente submetidas aos ciclos naturais, aprendendo a sobreviver e se adaptar neste meio com base em experiências, racionalidades, observações e valores símbolos relacionados a crenças e mitos.

As espécies vegetais definidas como plantas medicinais são aquelas que, ao serem administradas no ser humano, exercem ação farmacológica (SILVA, 2009), sendo inegável a sua importância para o desenvolvimento e produção de novas drogas devido a infinidade de constituintes químicos presentes em sua estrutura, em especial, os metabólitos secundários (compostos fenólicos, terpenos e alcaloides), substâncias capazes de atuar, diretamente ou indiretamente, no organismo, podendo inibir ou ativar importantes alvos moleculares e celulares (FIRMO *et al.*, 2011). Fatores expressos na quantidade de medicamentos disponíveis atualmente, estimando-se que, aproximadamente, 25% são originados a partir da flora mundial (CALIXTO *et al.*, 2001).

Na região nordestina brasileira, recoberta predominantemente pelo bioma caatinga, a *M. urundeuva* (Figura 02), conhecida popularmente como Aroeira do Sertão, é uma das principais

plantas medicinais utilizada pelas comunidades tradicionais, e por alguns países da América do sul, como na Bolívia (MONTEIRO *et. al.*, 2006). Apresentando entre 5 a 15 metros de altura e 14 a 60 centímetros de diâmetro, caracteriza-se como uma árvore decídua, alta e ereta, com ramificações e copa irregulares, paucifoliada e simpodial. Suas folhas são compostas e imparipinadas com inserção alternada, contendo 5 a 7 pares de folíolos opostos e ovados com cerca de 5 cm de altura e 3 cm de largura. Sua casca é de cor castanha-escura, rugosa, suberosa e sulcada, atingindo uma espessura de até 15 milímetros. Já seu fruto, uma drupa globosa, preta com cálice persistente, em formato de estrela, contém uma única semente e apresenta coloração inicialmente verde claro, passando a vinho na fase final de amadurecimento (CARVALHO, 2003; LEITE, 2002).

**Figura 02:** *M. urundeuva*. (A) Aspecto geral; (B) indivíduo paucifoliada; (C) folhas; (D) frutos; (E) flores.



Fonte: NAPOLEÃO, 2009.

De acordo com os conhecimentos empíricos, o chá produzido a partir da sua casca combate a gripe, bronquite, possui propriedade tranquilizante, balsâmica e, quando fervida, forma uma gelatina que pode substituir o gesso, no caso de fraturas (AMARAL; SILVA, 2008). Além disso, em algumas tribos indígenas, esta infusão é utilizada na forma de semicúpio (banho-de-assento) após parto, tratamento de sangramento gengival e de doenças ginecológicas

(MAIA, 2004). Na literatura, alguns estudos científicos comprovam que este tipo de extrato tem ação anti-inflamatória, cicatrizante, antiúlcera, anti-histamínico e analgésicas (SOUSA, 2011).

Estas características podem ser atribuídas a elevada quantidade de compostos fenólicos presentes nesta parte da planta. Sendo que, este grupo de metabólitos secundários desempenha forte ação na prevenção do estresse oxidativo (causador de algumas doenças, como arteriosclerose, diabete e neurodegenerativas) e são frequentemente associados à inibição do crescimento de células cancerígenas, possuem ação anti-inflamatória, analgésica, gastroprotetora e antimicrobiana (ASADI *et. al.*, 2010; SOUSA; VIEIRA; PUTTI, 2016).

Entretanto, apesar de ser bastante conhecida na medicina tradicional nordestina devido a suas propriedades farmacológicas, a *M. urundeuva* é frequentemente utilizada também na construção civil para a obtenção de vigas, ripas e tacos para assoalho em razão da sua madeira apresentar grande resistência mecânica e ser imputrescível (LORENZI, 2016). Fatores que intensificaram a sua exploração, sendo então adicionada à lista do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) como uma espécie da caatinga com risco de extinção (SOUSA, 2022).

### **3.3 Docagem molecular**

A descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, método integralizado a várias áreas estratégicas, tais como: inovação, conhecimento, tecnologia, gerenciamento e investimentos em pesquisa, é bastante complexo, longo e envolve altos custos (BERNDT *et al.*, 2005). Segundo Wouters *et. al.*, (2020), no ano de 2020, o preço médio para este processo foi avaliado em torno de US\$ 1,3 bilhões de dólares, valor distribuído sobre as diversas etapas de execução, as quais podem levar de 3 a 20 anos para disponibilizar, no mercado, o medicamento promissor (SANTOS, 2021).

Neste cenário, a biotecnologia, uma vasta e complexa área do conhecimento associada a ciência básica (biologia molecular, microbiologia, biologia celular, genética etc.), a ciência aplicada (técnicas imunológicas e bioquímicas, assim como técnicas decorrentes da física e da eletrônica) e a um conjunto de tecnologias específicas utilizadas para obter ou modificar produtos, melhorar plantas e animais, ou desenvolver microrganismos para usos específicos (MALAJOVICH, 2016), surge como uma alternativa viável para reduzir o tempo e custos financeiros de uma pesquisa farmacêutica. Isso porque é possível explorar o imenso espaço químico através de plataformas virtuais, delineando o trabalho investigativo na identificação,

seleção e otimização de moléculas capazes de interagir com alta afinidade e seletividade com o alvo molecular selecionado (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

Destacando-se neste meio o método de docagem molecular, uma estratégia amplamente utilizada no desenho moderno de drogas devido a sua capacidade de prever, com um grau substancial de precisão, as conformações e orientação de uma molécula pequena (ligante) dentro dos sítios de ligações de um alvo macromolecular (proteína), denominada como receptor (FERREIRA *et al.*, 2015). Ou seja, em sua forma mais primitiva, reproduz o conceito de “chave-fechadura” proposto por Emil Fischer em 1894, onde a “chave” (substrato) se encaixa adequadamente na cavidade (sítio ativo) da “fechadura” (enzima ou receptor) para que a reação bioquímica produtiva ocorra (TRIPATHI; BANKAITIS, 2018).

Os resultados obtidos nestes ensaios computacionais são dados em termos da energia livre de ligação ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) necessária para que ocorra facilmente a interação ligante-proteína, desta forma, a molécula que apresentar menor quantidade de energia necessária para se ligar ao sítio ativo, será aquela que, teoricamente, apresentará melhor resultado perante a atividade biológica (DIAS; AZEVEDO, 2008). Esta forma de interação do ligante nas reações enzimáticas e, portanto, sua possível inibição é considerada um passo essencial para o elucidar novas formas terapêuticas para uma variedade de patologias importantes (RUYCK *et al.*, 2016), como é o caso da Covid-19, uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2.

Com isso, essa técnica pode ser vista como fundamental para desencadear novos avanços científicos no que diz respeito à formação de novos complexos. Entretanto, esses resultados obtidos a partir de ensaios computacionais não podem ser legitimados, principalmente se levado em consideração suas simplificações. Assim, é necessário empregar-se técnicas mais precisas, como as clínicas, para a comprovação dos resultados adquiridos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Prospecção tecnológica sobre os compostos químicos naturais da planta *M. urundeuva*

Para a realização desta pesquisa, foram feitas buscas em bancos de dados nacionais e internacionais mediante produções científicas, a saber: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme), National Center for Biotechnology information (PubMed), Thomson Reuters (Web of Science), Elsevier group (Scopus), (Science Direct) e Google acadêmico, para selecionar compostos químicos presentes na planta estudada, considerando sempre os documentos que apresentaram no título e resumo do texto as seguintes palavras-chaves: *Myracrodruon urundeuva* (F.F. & M.F. Alemão), constituintes químicos, prospecção fitoquímica. Após esta etapa, as estruturas químicas selecionadas foram adquiridas através da plataforma PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para posterior otimização molecular.

### 4.2 Otimização dos compostos

A geometria do complexo será calculada utilizando o programa Gaussian 09. Os cálculos de otimização geométrica serão realizados de acordo com o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), combinando a base B3LYP (BECKE, 1993) e os conjuntos funcionais híbridos 6-311++\*\* para verificar se cada “otimização” atingiu um mínimo de energia.

### 4.3 Determinação do sítio ativo

Os sítios ativos da estrutura da glicoproteína de pico SARS-CoV-2 no estado fechado foi determinada usando o servidor GASS-WEB (<https://gass.unifei.edu.br/>), uma ferramenta que trabalha com cálculos utilizando o método de algoritmos genéticos buscando resíduos correspondentes armazenados em bancos de dados como o Catalytic Site Atlas (CSA), National Center for Biotechnology Information (NCBI) e Protein Data Bank (PDB) que já apresentam sítio conhecidos e comprovados. Os modelos passam por cálculos de desvio médio quadrático (RMSD) comparando o modelo e os resíduos pesquisados. Essa metodologia foi capaz de identificar 90% dos sítios ativos catalíticos catalogados (MORAES *et al.*, 2017). A metodologia da busca do sítio ativo por similaridade pode ser observada por IZIDORO; DE MELO-MINARDI; PAPPA (2015).

#### 4.4 Docagem molecular

As estruturas 3D de três proteínas vitais para o ciclo reprodutivo do coronavírus foram obtidos no banco de dados Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/>) com os respectivos códigos 6VXX (proteína S ou spike), 1R42 (enzima conversora da angiotensina – ECA2) e 6LU7 (proteína principal M<sup>Pro</sup>), já a RBD (sítio de interação Spike/ECA2) foi desenhada por Barros *et. al* (2020). Em seguida, foram preparadas pela remoção de todas as moléculas de água e outros grupos, como íons, usando o software Chimera v.13.1 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) (PETTERSEN *et al.*, 2004). Ademais, foram adicionados átomos de hidrogênios polares, calculado as cargas parciais Gasteiger e mesclado os hidrogênios não polares, em ambas as partes (ligante e proteína), utilizando o programa Autodock Tools (ADT) (<http://autodock.scripps.edu/>), versão 1.5.6. Sendo realizado posteriormente a docagem através do programa AutoDock Vina (<https://vina.scripps.edu/>) (TROTT; OLSON, 2009). Já com o programa LIGPLOT, utilizado para gerar automaticamente representações esquemáticas em 2D dos complexos proteína-ligante a partir da entrada padrão de arquivos PDB, obteve-se as ilustrações dos pontos de interações por ponte de hidrogênio e ligações hidrofóbicas entre os constituintes químicos da planta *M. urundeuva* e aminoácidos estruturais das proteínas virais (WALLACE; LASKOWSKI; THORNTON 1995).

#### 4.5 Predição ADME-TOX

A predição de parâmetros farmacêuticos será realizada utilizando a ferramenta online pkCSM – pharmacokinetics (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>). A metodologia *in silico* avaliará as propriedades do ADMET, as quais incluem; absorção (permeabilidade Caco-2, solubilidade em água, absorção intestinal humana, substrato P-glicoproteína, inibidores P-glicoproteína I e II, permeabilidade cutânea), distribuição (volume de distribuição em estado estacionário (VD<sub>ss</sub>), fração não ligada, permeabilidade da barreira hematoencefálica (BBB), permeabilidade do sistema nervoso central), metabolismo (inibidores do citocromo P450, substrato CYP2D6/CYP3A4), excreção (substrato OCT2 renal, depuração total do fármaco) e toxicidade (Rat LD50, toxicidade AMES, toxicidade *Tetrahymena pyriformis* (Ehremberg, 1830), toxicidade minnow, dose máxima tolerada, toxicidade crônica oral em ratos, hepatotoxicidade, sensibilização cutânea) (ROCHA *et al.*, 2018).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com a seleção de 44 constituintes químicos da planta *M. urundeuva*, foram realizadas 176 docagens (Tabela S1; Figura 04), das quais 3 se destacaram ao obter menor energia de ligação, inferior a  $-9,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Entretanto, ao expandir este intervalo para valores abaixo de  $-8,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , obtém-se um número maior de resultados (Tabela 01; Figura 03) considerados satisfatórios e correspondentes a 8,56% deste total (Grupos 10,11 e 12).

Sendo que, o processo de docagem molecular avalia diferentes conformações espaciais do ligante, onde é possível identificar qual, ou quais, é a mais provável para acoplar-se no sítio ativo da proteína alvo. Para cada resultado se obtém as respectivas energias livres de ligação, de modo a considerar o menor valor possível em razão da espontaneidade de reação ( $\Delta G < 0$ ) (DIAS; FILGUEIRA, 2008).

**Tabela 01:** Parâmetros de afinidade molecular, referente aos grupos 10, 11 e 12, entre os constituintes químicos da planta *M. urundeuva* selecionados e as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Complexo (Ligante-proteína)	$\Delta G_{\text{bind}}^a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Aminoácidos que interagem por ponte de hidrogênio	Aminoácidos que interagem por ligação hidrofóbica
<b>Agatisflavona/Spike</b>	-9,7	His519, His49, Ser967, Asp571	Val42, Asp40, Asp568, Agr567, Agr44, Lys964, Leu518 Ala387, Pre389, Leu455, Tyr495, Agr403, Asp38, Tyr453, His34, Glu37, Arg393, Tyr505, Ala386 Thr190, Gln189,
<b>Agatisflavona/RBD</b>	-9,7	Lys417, Asn33, Asp30, Phe390, Ser494, Asp405	His41, Met49, Met165, His164, Cys145, Leu141 Gly744, Leu966, Val976, Thr547, Leu546, Asn978, Thr572, Met740, Asn856
<b>Agatisflavona/M<sup>Pro</sup></b>	-9,3	Glu166, Phe140	
<b>Quercetina/Spike</b>	-9,0	Arg100, Leu977, Thr573, Phe855, Tyr741	

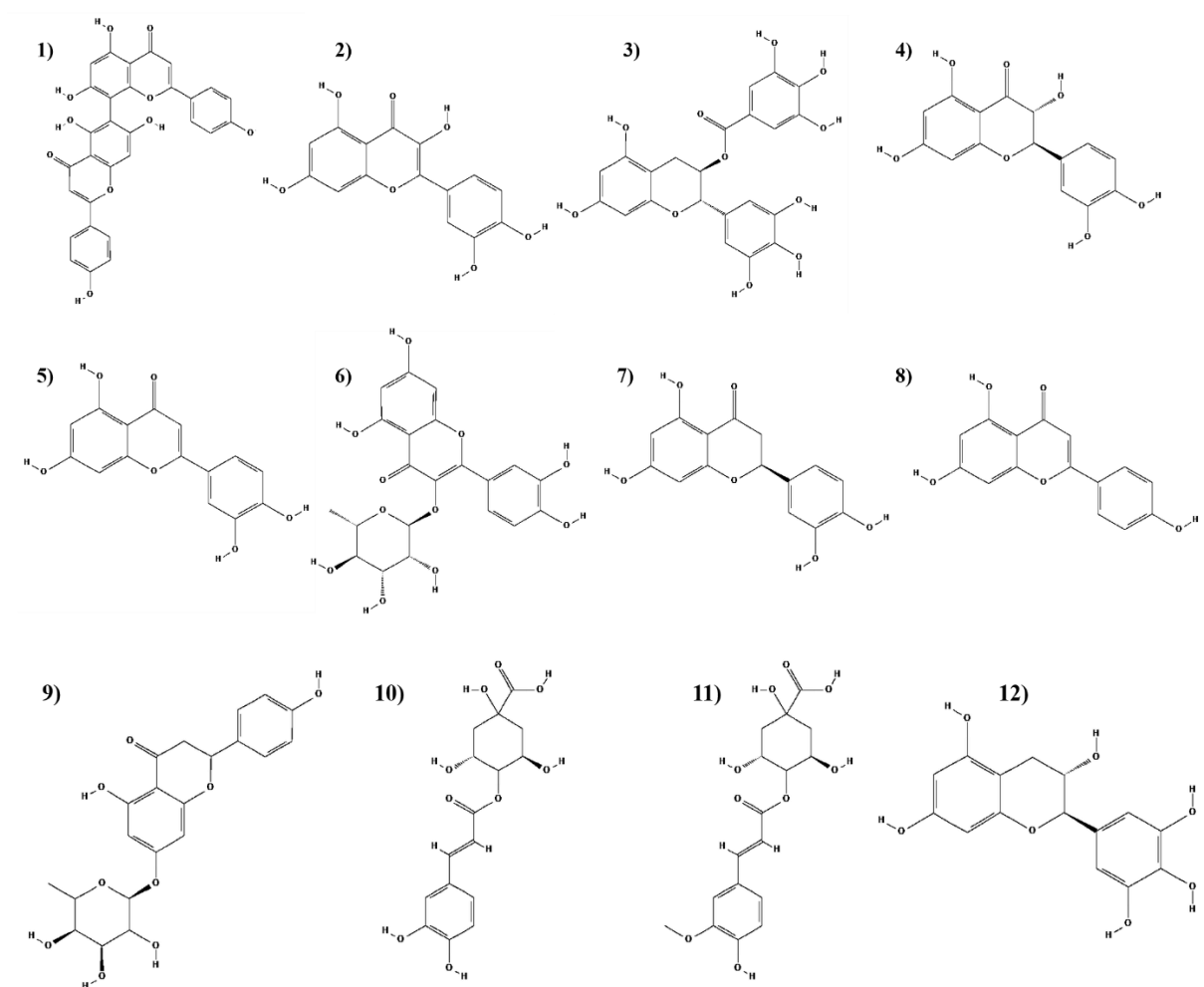


<b>Galato de galocatequina/M<sup>Pro</sup></b>	-9,0	Phe140, Thr26, Ser144, His163, Leu141, Glu166	His172, Asn142, Leu27, Gly143, Thr25, Cys145, Met49, His41, Arg188, Asp187, Gln189, Met165
<b>Taxifolina/Spike</b>	-9,0	Ile742, Tyr741, Asn978	Ile587, Thr573, Val976, Leu977, Gly744, Arg1000, Leu966, Thr572,
<b>Luteolina/Spike</b>	-9,0	Met740, Phe855, Thr573, Arg1000, Tyr741	Gly744, Asn856, Gly548, Asn978, Thr547, Leu546, Val976, Thr527, Leu966
<b>Quercitrina/M<sup>Pro</sup></b>	-9,0	Asp187, Asn142, Leu141, Ser144, His163, Glu166, Tyr54	Arg188, Met49, His164, Met165, Gly143, Cys145, Gln168, His41
<b>Eriodictiol/Spike</b>	-8,9	Asn856, Ile742, Tyr741	Ile587, Asn978, Val976, Leu977, Gly744, Arg1000, Thr572, Thr573
<b>Apigenina/Spike</b>	-8,7	Phe855, Thr573, Arg1000, Tyr741, Met740,	Asn856, Gly744, Asn978, Leu546, Thr547, Val976, Thr572, Leu966
<b>Galato de galocatequina /Spike</b>	-8,7	His49, Arg44, Asp40, Asp571, Ser968, Ser967,	Asp568, Ile569, Arg567, Gly757, Asn969, Leu754, Gln755
<b>Naringenina/Spike</b>	-8,7	Val976, Ser974, Arg983, Ile973, Asp979, Ser975	His519, Arg567, Thr430, Leu518, Glu516, Asp571, Asn969,
<b>Ácido criptoclorogênico /Spike</b>	-8,6	Arg1000, Ser975, Leu977, Asn978, Asn856, Ala570, Leu966	Val976, Pro589, Thr573, Phe855, Thr572

<b>Feruloil-D-ácido quínico /Spike</b>	-8,6	Arg1000, Ser975, Leu977, Asn978, Asp568, Thr549, Gly744	Asn856, Thr572, Ile587, Phe589, Phe855, Gly548, Thr573
<b>Galocatequina/Spike</b>	-8,6	Phe855, Thr549, Thr573, Thr572, Leu977, Gly744, Arg1000, Tyr741, Met740,	Pre589, Ile587, Asn856, Phe541

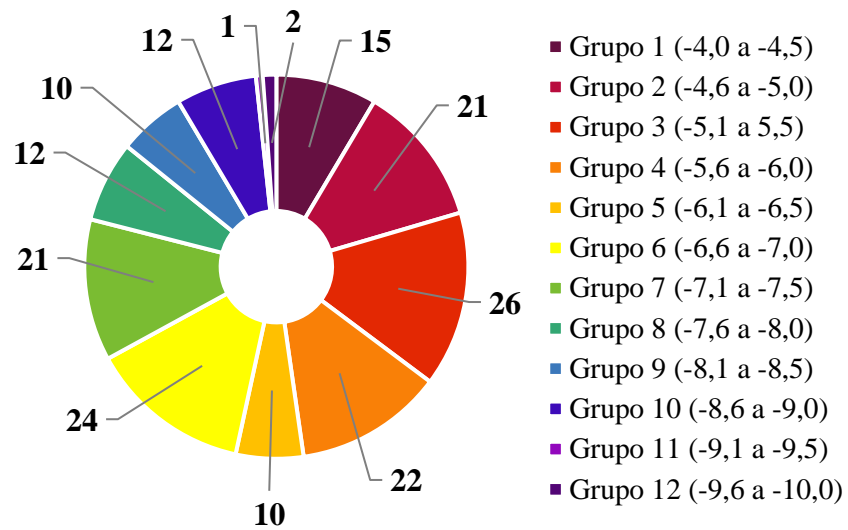
Fonte: Autoria própria, 2023

**Figura 03:** Estrutura química bidimensional dos constituintes químicos da planta *M. urundeuva* que apresentaram melhores resultados (Grupos 9, 10 e 11) mediante o processo de docagem molecular. A saber; 1 (Agatisflavona); 2 (Quercetina); 3 (Galocatequina gallati); 4 (Taxifolina); 5 (Luteolina); 6 (Quercitrina); 7 (Eriodictiol); 8 (Apigenina); 9 (Naringenina); 10 (Ácido criptoclorogênico); 11 (Feruloil-D-ácido quínico) e 12 (Galocatequina).



Fonte: Autoria própria, 2023

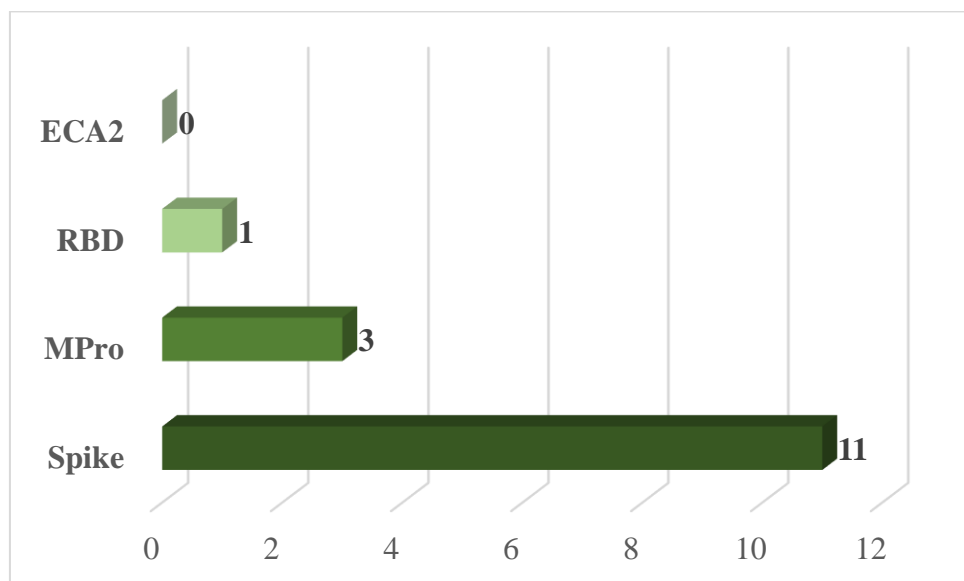
**Figura 04:** Número total de resultados, dados em termos da energia livre de ligação ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), classificados por categorias.



Fonte: Autoria própria, 2023

Dentre as análises, a proteína Spike (6VXX), associada à capacidade de entrada do vírus em células humanas (SILVA; CAVALCANTE, 2021) foi um dos principais alvos terapêuticos a apresentar, com maior frequência, altos níveis de afinidade molecular (Figura 05). Como é o caso da interação ligante-proteína advinda do composto químico Agatisflavona, encontrado majoritariamente nas folhas, parte da planta mais utilizada na medicina tradicional em razão de suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e cicatrizantes (OLIVEIRA, 2022).

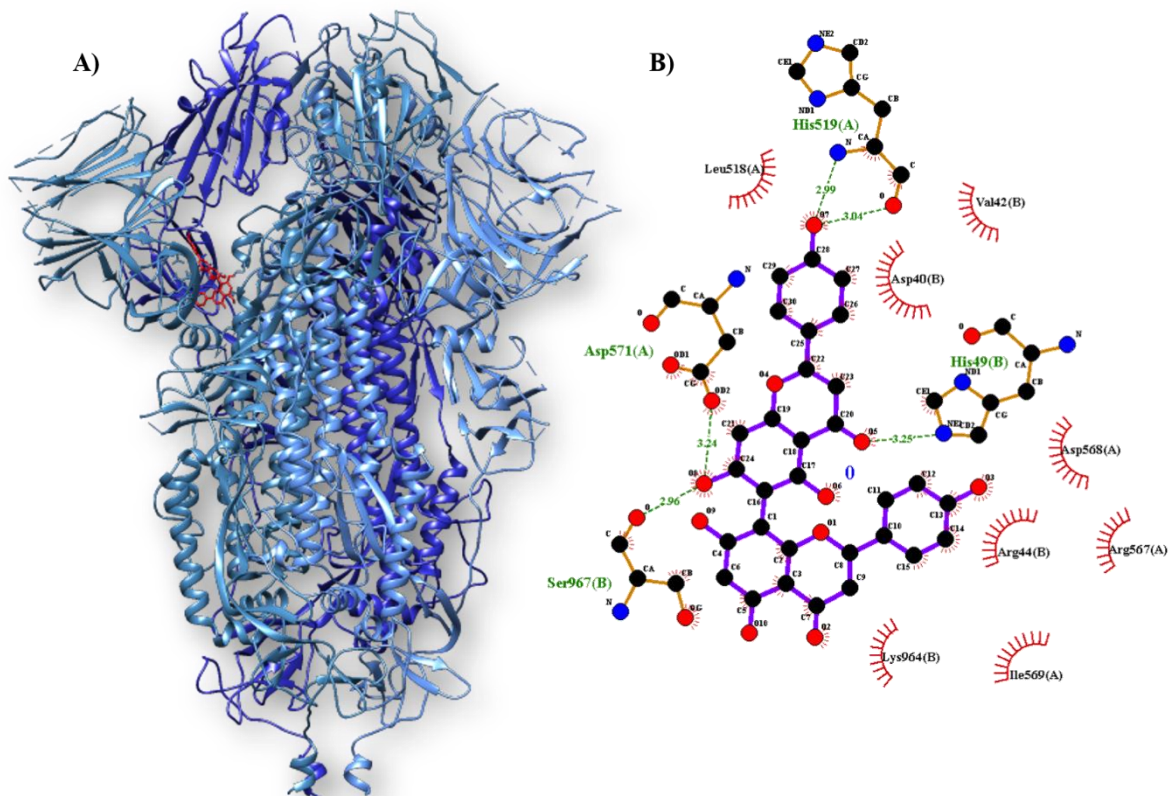
**Figura 05:** Proteínas que mais se destacaram dentre os melhores resultados (Grupos 10,11 2 12).



Fonte: Autoria própria, 2023.

O complexo formado com esta biomolécula obteve uma energia livre de ligação igual a  $-9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (Figura 06), interagindo diretamente com quatro aminoácidos por ponte de hidrogênio (His519, His49, Ser967, Asp571) e sete aminoácidos por ligações hidrofóbicas (Val42, Asp40, Asp568, Agr567, Agr44, Lys964, Leus518). Casalino *et al* (2020) afirma que, ao bloquear a proteína Spike ou modular seu estado conformacional através de interações químicas, é possível interferir diretamente em sua ligação com receptores da ECA2 (enzima responsável por intermediar a entrada do vírus em células hospedeiras), e por consequência, modificar os aspectos de interação do SARS-CoV-2, dificultando sua propagação e desenvolvimento. Deste modo, o valor negativo indica maior espontaneidade, estabilidade, e consequentemente, maior eficácia do ligante em inibir seu receptor (JÚNIOR; GONÇALVES, 2019).

**Figura 06:** Complexo Agatisflavona com a proteína Spike. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul) e ligante (vermelho). (B) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).

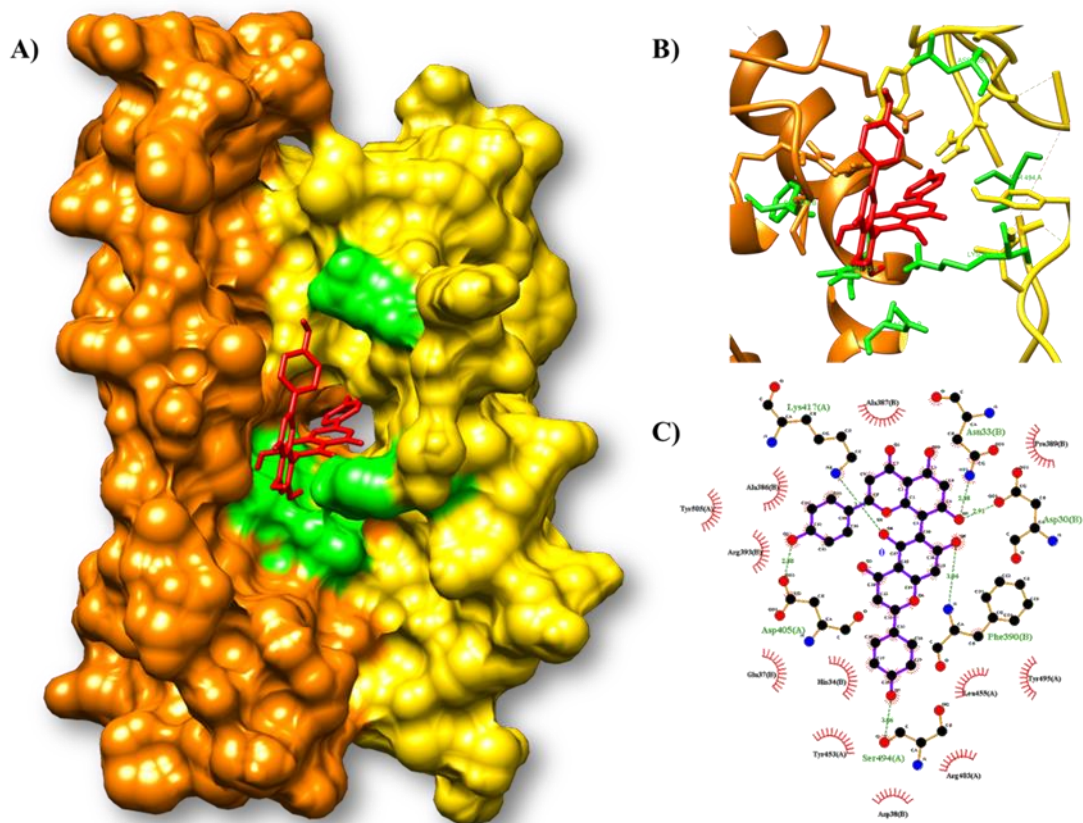


Fonte: Autoria própria, 2023.

A proteína Spike apresenta em sua estrutura duas subunidades: S1 composta pelo domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável pela associação direta desta macromolécula

a enzimas presentes na superfície de células hospedeiras (ECA2), e S2, capaz de mediar a fusão da membrana (ORD; FAUSTOVA; LOOG, 2020). Sendo que o RBD, como região isolada, obteve resultado semelhante com o composto químico Agatisflavona (Figura 07), a energia livre de ligação correspondente a  $-9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  resulta das interações intermoleculares, seis por pontes de hidrogênio (Lys417, Asn33, Asp30, Phe390, Ser494, Asp405) e doze por ligações hidrofóbicas (Ala387, Pre389, Leu455, Tyr495, Agr403, Asp38, Tyr453, His34, Glu37, Arg393, Tyr505, Ala386).

**Figura 07:** Complexo Agatisflavona com sítio de interação Spike(laranja)/ECA2 (amarela) (RBD). (A) estrutura tridimensional entre a proteína e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).

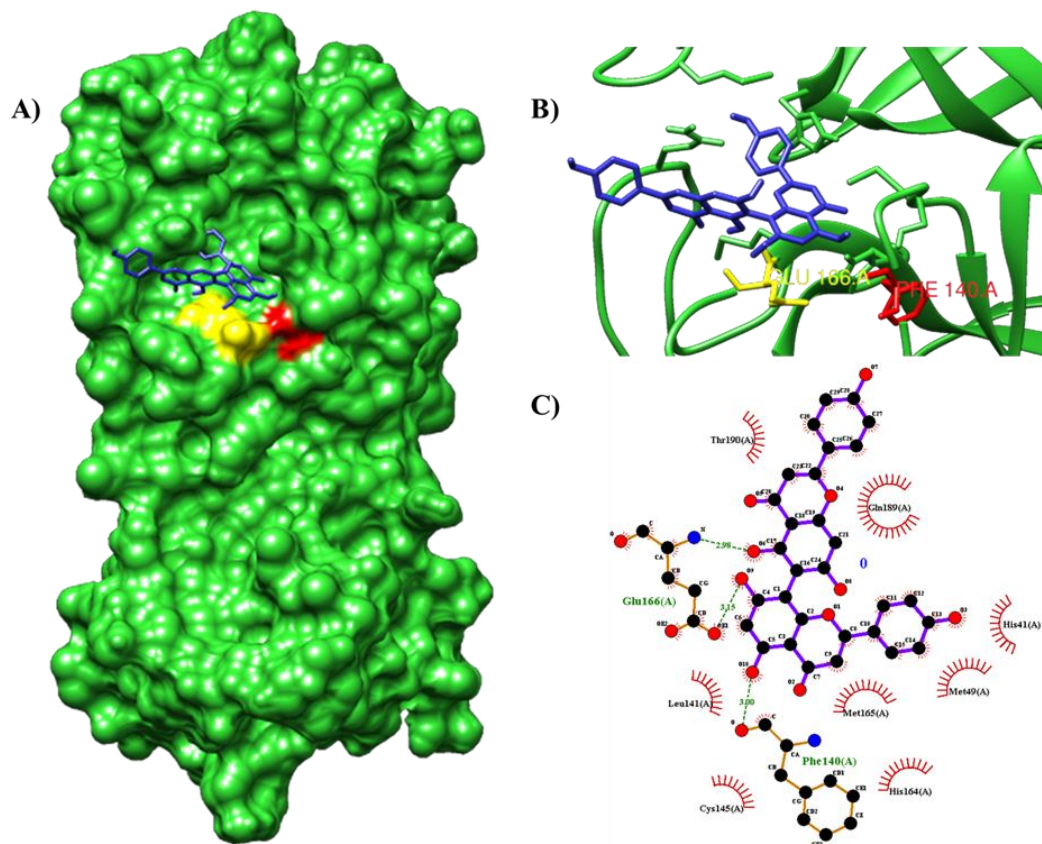


Fonte: Autoria própria, 2023.

As poliproteínas sobrepostas pp1a e pp1ab, codificadas pelo gene replicase do SARS-CoV-2, são clivadas pela protease principal 3CL ( $M^{pro}$ ) em 11 locais diferentes para produzir proteínas não estruturais mais curtas, vitais para o processo de replicação (QIAO *et al.*, 2021). Qualquer alteração na composição estrutural desta protease, através da adição ou ligação de novas moléculas, afetaria diretamente o processo de transcrição do RNA viral (KUMAR, 2020).

Deste modo, seguindo em destaque, o composto Agatisflavona resultou em uma energia livre de ligação igual a  $-9,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (Figura 08), interagindo diretamente com dois aminoácidos por ponte de hidrogênio (Glu166, Phe140) e oito aminoácidos por ligações hidrofóbicas (Thr190, Gln189, His41, Met49, Met165, His164, Cys145, Leu141), sendo capaz de integrar-se a  $M^{\text{pro}}$  por meio de uma reação espontânea.

**Figura 08:** Complexo Agatisflavona com a proteína  $M^{\text{pro}}$ . (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: Autoria própria, 2023.

As estratégias terapêuticas para combater o Covid-19 também giram em torno do reaproveitamento de fármacos, ou seja, a identificação de tratamentos eficazes a partir da utilização de drogas já conhecidas e validadas. A iniciativa internacional Solidarity, liderada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), passou a recomendar, a partir de 2021, o uso emergencial dos medicamentos Baricitinibe, Molnupiravir e Remdesivir (INCERTI *et. al.*, 2022), todos reposicionados para SARS-CoV-2, diminuindo o tempo e custo de novas pesquisas, pois os testes de segurança (pré-clínica e clínica), protocolos de formulação e produção em larga escala já foram estabelecidos.



Estes medicamentos, quando submetidos ao processo de docagem molecular para avaliar suas capacidades de formar complexos estáveis com os alvos farmacológicos da Covid-19, nenhum deles apresentou resultados satisfatórios, menor ou igual a  $-8,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (Tabela 02) quando comparados aos constituintes químicos da planta *M. urundeuva*, pertencentes aos grupos 10, 11 e 12. Entretanto, atuando como anti-inflamatório a partir da sua capacidade de bloquear enzimas conhecidas como Janus quinases, o imunossupressor Baricitinibe, utilizado para o tratamento de artrite reumatoide (SOUSA, *et. al.*,2022), obteve uma energia livre de ligação próxima dos parâmetros desejados, de  $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

**Tabela 02:** Parâmetros de afinidade molecular referente aos fármacos Remdesivir, Baricitinibe e Molnupiravir com as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Composto	$\Delta G_{\text{bind}}^a \text{ (kcal.mol}^{-1}\text{)}$			
	Proteína Eca	Proteína M <sup>Pro</sup>	Proteína RBD	Proteína Spike
<b>Baricitinibe</b>	-6,8	-7,9	-7,8	-8,0
<b>Molnupiravir</b>	-7,2	-6,7	-6,8	-7,9
<b>Remdesivir</b>	-7,3	-7,9	-7,6	-7,5

Fonte: Autoria própria, 2023

Apenas estas informações e comparações sobre os níveis de afinidade molecular dos compostos selecionados (farmacodinâmica) não são o suficiente para qualificá-los como possíveis medicamentos eficazes para o tratamento da Covid-19. É amplamente reconhecida pela indústria farmacêutica a importância de estudos referentes às propriedades farmacocinéticas, as quais envolvem os processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) da nova droga desenvolvida, fatores essenciais para a seleção de compostos candidatos com maior probabilidade de não serem abandonados, mais adiante, na fase clínica (SILVA; PADILHA, 2022).

No ano de 2001, uma pesquisa realizada pela Intercontinental Medical Statistics (IMS Health) apontou a via oral como o modo de administração mais desejável para um fármaco visto que 84% dos 50 produtos mais utilizados na Europa e Estados Unidos utilizam este método para adentrar no organismo (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005), intensificando o interesse pelo desenvolvimento de novos princípios bioativos capazes de serem absorvidos com facilidade pelo epitélio gastrointestinal para posteriormente alcançar a circulação sanguínea. Os parâmetros de previsão *in-silico* inerentes a esta característica (tabela 03) demonstram que os compostos químicos de melhor afinidade molecular (Grupos 10, 11 e 12)

apresentam alto potencial de absorção intestinal, em humanos, variando de 55,404% a 94,062%, com exceção do Ácido Criptoclorogênico e Feruloil-D-ácido quínico. Quanto a solubilidade, ambos os resultados se encontram dentro do intervalo -5 a -1 (mol/l), valores razoáveis mediante a capacidade hidrofílica necessária para a passagem aceitável pela membrana plasmática (JORGENSEN; DUFFY, 2002).

**Tabela 03:** Propriedades de absorção dos constituintes químicos da planta *M. urundeuva* pertencentes aos grupos 10,11 e 12.

Compostos	Solubilidade em água (log mol/l)	P <sub>Caco2</sub> (Log Papp em 10 <sup>-6</sup> cm/s)	AIH%	P.Skin (log Kp)
<b>Agatisflavona</b>	-2,892	0,371	94,062	-2,735
<b>Apigenina</b>	-3,178	1,076	91,856	-2,736
<b>Ácido criptoclorogênico</b>	-2,854	-0,707	15,087	-2,735
<b>Eriodictiol</b>	-3,344	0,787	79,846	-2,736
<b>Feruloil-D-ácido quínico</b>	-2,776	-0,576	19,764	-2,735
<b>Galocatequina gallati</b>	-2,895	-0,797	57,176	-2,735
<b>Luteolina</b>	-3,173	0,762	81,082	-2,735
<b>Naringenina</b>	-3,903	0,634	68,462	-2,735
<b>Quercetina</b>	-2,982	0,694	74,84	-2,735
<b>Quercitrina</b>	-3,132	-0,476	55,404	-2,735
<b>Taxifolina</b>	-3,031	-0,318	70,529	-2,735

Nota: PCaco2: permeabilidade de células Caco-2; AIH: potencial de absorção intestinal em humanos; P.Skin: permeabilidade da pele. **Fonte:** Autoria própria, 2023

As células Caco-2, derivadas do adenocarcinoma de cólon humano e cultivadas em placas de cultura celular transpoço, são desenvolvidas especificamente para avaliar a dissolução e permeação de fármacos solúveis em água, prevendo sua velocidade de absorção após administração oral (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007). Conforme sugerido pela literatura, os compostos químicos com coeficientes de permeabilidade menores que 1 x 10<sup>-6</sup> cm/s, entre 1 e 10 x 10<sup>-6</sup> cm/s e maiores do que 10 x 10<sup>-6</sup> cm/s podem ser classificados, respectivamente, como fármacos pouco absorvidos (0-20%), moderadamente absorvidos (20-



70%) e bem absorvidos (70-100%) (FERNANDES *et. al.*, 2012; MEANWELL, 2011) desta forma, os resultados computacionais visando definir a permeabilidade com base neste tipo celular, predizem os constituintes selecionados como pouco absorvidos. Já em relação permeabilidade dérmica, os valores do log Kp, inferiores a -2,5, implicam em uma baixa absorção na pele (PINHEIRO *et al.*, 2022).

Um outro fator observado foi o volume de distribuição steady state (VD<sub>ss</sub>) (Tabela 04), valor teórico referente a dose total que um medicamento precisaria para ser uniformemente distribuído na mesma concentração do plasma sanguíneo (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007). O VD<sub>ss</sub> é considerado baixo para valores do log menores que -0,15 e alto quando, acima de -0,45 (HOLGUÍN; FRAU; MITNIK, 2021). Assim sendo, todos os ligantes, com exceção do Agatisflavona, Ácido criptoclorogênico e Feruloil-D-ácido quínico, possuem Vd<sub>ss</sub> alto, sendo maior distribuídos nos tecidos do que no plasma. Já em relação a permeabilidade da barreira hematoencefálica, estrutura que impede e/ou dificulta a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, nenhum dos compostos são capazes de cruza-la, já que seus logs BB são < 0,3 (FERNANDES *et. al.*, 2012).

**Tabela 04:** Propriedades de distribuição dos constituintes químicos da planta *M. urundeuva* pertencentes aos grupos 10, 11 e 12.

<b>Compostos</b>	<b>VD<sub>ss</sub> (humano) (log L/Kg)</b>	<b>P.B.H (log BB)</b>
<b>Agatisflavona</b>	-0,943	-2,192
<b>Apigenina</b>	-0,105	-0,951
<b>Ácido criptoclorogênico</b>	-1,495	-1,737
<b>Eriodictiol</b>	0,229	-1,18
<b>Feruloil-D-ácido quínico</b>	-1,738	-1,593
<b>Galocatequina gallati</b>	0,05	-2,209
<b>Luteolina</b>	0,071	-1,199
<b>Naringenina</b>	-0,431	-1,449
<b>Quercetina</b>	0,31	-1,377
<b>Quercitrina</b>	-0,315	-2,027
<b>Taxifolina</b>	0,547	-1,328

Nota: VD<sub>ss</sub>: Volume aparente de distribuição no estado estacionário; P.B.H: permeabilidade da barreira hematoencefálica. **Fonte:** Autoria própria, 2023

Com relação aos critérios toxicológicos (Tabela 05), o ensaio de reversão de mutação em *Salmonella typhimurium*, também conhecido como teste de Ames, foi utilizado para identificar as substâncias com potencial para induzir mutações gênicas de tipo *frameshift* ou por substituição de pares de bases (AIUB; FELZENSZWALB, 2011). Apontando os constituintes naturais Eriodictiol, Galocatequina gallati, Naringenina, Quercetina, Quercitrina e Taxifolina como os únicos agentes carcinogênicos.

**Tabela 05:** Propriedades de toxicidade dos constituintes químicos da planta *M. urundeuva* pertencentes aos grupos 10, 11 e 12.

Composto	T.AMES	D.M.T (log mg/kg/dia)	T.A.O (LD50) (mol/kg)	T.C.O (LOAEL) (log mg/kg_bw/dia)	S.Skin	Hep.
Agatisflavona	Não	0,425	2,467	3,285	Não	Não
Apigenina	Não	0,931	2,376	1,461	Não	Não
Ácido criptoclorogênico	Não	1,379	2,219	3,503	Não	Não
Eriodictiol	Sim	0,395	2,229	1,893	Não	Não
Feruloil-D-ácido quínico	Não	1,428	2,133	3,587	Não	Não
Galocatequina gallati	Sim	0,481	2,654	4,085	Não	Não
Luteolina	Não	0,975	2,45	1,833	Não	Não
Naringenina	Sim	0,989	3,573	3,556	Não	Não
Quercetina	Sim	0,954	2,308	3,134	Não	Não
Quercitrina	Sim	0,878	2,93	2,826	Não	Não
Taxifolina	Sim	0,886	2,245	3,256	Não	Não

Nota: T.AMES; toxicidade AMES; D.M.T: dose máxima tolerada em humanos; T.A.O: toxicidade aguda oral em ratos; T.C.O: toxicidade crônica oral em ratos; S.Skin: sensibilização da pele; Hep.: Hepatotoxicidade. **Fonte:**

Autoria própria, 2023

A toxicidade aguda oral em ratos (LD50), responsável por predizer a quantidade necessária de uma dada substância, ou tipo de radiação, para matar 50% de uma população em teste (PIMENTEL *et. al.*, 2009), indicou os compostos químicos Feruloil-D-ácido quínico e Naringenina como o mais nocivo e inofensivo, respectivamente, uma vez que, quanto maior a dose letal, menor será seu grau de toxicidade. No mesmo sentido, a toxicidade crônica oral em

ratos (LOAEL), definida como a menor dosagem para observação de efeito adversos, tem seu maior resultado descrito para os constituintes Agatisflavona, Ácido criptoclorogênico, Feruloil-D-ácido quínico, Galocatequina gallati, Naringenina, Quercetina e Taxifolina, cujos quais podem ser ingeridos em maior quantidade sem acarretar em doenças crônicas.

Com relação a dose máxima tolerada em humanos, o Feruloil-D-ácido quínico apresentou a maior quantidade, evidenciando sua capacidade de produzir o efeito desejado, sem resultar em efeitos secundários. Já a hepatotoxicidade, relacionada ao emprego de substâncias químicas capazes de apresentar reações colaterais indesejáveis ao fígado (BERTOLAMI, 2005), todos os resultados testaram negativo para esta característica, sendo incapazes de ocasioná-la. O mesmo aconteceu para a sensibilização da pele.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 ou Novo Coronavírus, vem produzindo reflexos negativos de ordem biomédica e epidemiológica em escala global, impactando diretamente em todas as dimensões da vida, como os âmbitos sociais, econômicos, políticos e culturais. Atualmente, a imunidade obtida por vacinas tem se mostrado bastante eficaz frente ao combate desta doença, mas existem sérios problemas como a desigualdade de acesso aos imunizantes e o surgimento de novas variantes, que reforçam a necessidade de pesquisas para formular novos métodos eficazes para seu tratamento, principalmente os casos mais graves.

Tendo isso em vista, com o auxílio da biologia computacional para a obtenção de resultados experimentais *in vitro*, as análises realizadas durante esta pesquisa apontam o composto químico Agatisflavona, proveniente das folhas da planta *M. urundeuva*, como o mais apto para testes farmacológicos contra a Covid-19, uma vez que demonstra boa afinidade molecular, abaixo de  $-9,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , com três proteínas vitais (Spike, RDB e M<sup>Pro</sup>) para o ciclo reprodutivo deste patógeno. Além de atender as propriedades farmacocinéticas fundamentais: apresentar alto grau de solubilidade, baixa toxicidade e não é um agente carcinogênico. Contudo, embora o estudo através de softwares computacionais seja capaz de prever a ação de fármacos (ligantes) com proteínas virais, ainda não é possível utilizá-los para este fim, pois são necessários testes *in vivo* e um acompanhamento efetivo para verificar a eficácia e os possíveis efeitos colaterais provocados. Porém, estes processos são fundamentais para acelerar o processo de averiguação de fármacos inibidores.

## 7 REFERÊNCIAS

- ANTONIO, Ananda; WIEDEMANN, Larissa; JUNIOR, Valdir. Papel dos produtos naturais contra o COVID-19. **Royal Society of Chemistry**, vol 10, p. 23379–23393, 2020.
- AMARAL, E. A.; SILVA, R. M. G. Avaliação da toxicidade aguda de Angico (*Anadenanthera falcata*), Pau-Santo (*Kilmeyera coreacea*), Aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) e Cipó-de-São-João (*Pyrostegia venusta*), por meio do bioensaio com *Artemia salina*. **Revista Eletrônica da Pesquisa**, v.5, n.5, 2008.
- ASADI, Sareh *et al.* In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran: a comparative study. **Food Chem Toxicol**, v. 48, p. 1341-1349, 2010.
- ACCINELLI, Roberto *et al.* Covid-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 32, p. 302-311, 2020.
- AQUINO, Nayara. Aplicação de técnicas espectrométricas e cromatográficas na caracterização de seis tipos químicos de *Myracrodruon urundeuva* Fr. allem (aroeira-do-sertão). Tese de Mestrado (Pós-Graduação em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.
- AQUINO, Nayara. Aspectos químicos, do estudo químico-farmacológico-agronômico de aroeiras-do-sertão (*myracrodruon urundeuva* Fr. all), silvestres e cultivadas. Tese de Doutorado (Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- AIUB, C.; FELZENSZWALB, I. Os princípios do teste de Ames (Salmonella/microsomo) e sua aplicabilidade. **Genética na Escola**, São Paulo, v. 6, p. 11–16, 2011.
- ALMEIDA, J.O *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v. 12, p 1464-1497, 2020.
- BECKE, Axel. Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, p. 5648-5652, 1993.
- BARBOSA, Isabelle *et al.* Incidência e mortalidade por COVID-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 23, p. 1-11, 2020.
- BERTOLAMI, Marcelo. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 25-27, 2005.

BRIAN, D.A; BARIC, R.S; Coronavirus Genome Structure and Replication. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 287, p. 1-30, 2005.

BERNDT, Ernst *et al.* Industry funding of the FDA: effects of PDUFA on approval times and withdrawal rates. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p. 545-554, 2005.

BARROS, Rômulo *et. al.* Interaction of Drug Candidates with Various SARS-CoV-2 Receptors: An in Silico Study to Combat COVID-19. **Journal of Proteome Research**, v. 19, p. 4567–4575, 2020.

CASALINO, Lorenzo *et al.* Shielding and Beyond: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein. **bioRxiv: the preprint server for biology**, v. 6, p. 1722–1734 2020.

CALIXTO, João *et. al.* Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. **Expert Opin Emerg Drugs**, v. 6, p. 262-279, 2001.

CARVALHO, Paulo. Aroeira-Verdadeira. **Colombo: Embrapa Florestas**, v. 82, p. 1-16, 2003.

CASCELLA, Marcos *et. al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). **StatPearls – NCBI**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 08 de jun. 2023.

CASTRO, Caio. Perfil químico e atividade citotóxica de extratos de folha, galho e casca de aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva all.*): abordagem metabolômica e quimiométrica. Monografia (Bacharelado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

COSTA, Olívia *et al.* Essential Oil Constituents and Yields from Leaves of *Blepharocalyx salicifolius* (Kunt) O. Berg and *Myracrodruon urundeuva* (Allemão) Collected during Daytime. **International Journal of Forestry Research**, v. 2014, p. 1-7, 2014.

DOMINGOS, Flávia; SILVA, Maria. Uso, conhecimento e conservação de *Myracrodruon urundeuva*: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. 2525-3409, 2020.

DEHARO, O *et al.* In vitro immunomodulatory activity of plants used by the Tacana ethnic group in Bolivia. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 11, p. 516–522, 2004.

DIAS, Raquel; AZEVEDO, Walter. Molecular Docking Algorithms. **Current Drug Targets**, v. 9, p. 1040 – 1047, 2008.

- DOURADO, Isabela *et al.* Estudo da história natural da covid-19 e epidemiologia da infecção por sars-cov-2: uma revisão descritiva da literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 33, n.3, p. 46-56, 2020.
- FAN, Jiyu; FU, Ailing; ZHANG, Le. Progress in molecular docking. **Quantitative Biology**, v. 7, n. 2, p. 83–89, 2019.
- FERNANDES, Mariane *et al.* Caco-2 cells cytotoxicity of nifuroxazide derivatives with potential activity against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). **Toxicol In Vitro**, v. 26, p. 535-540, 2012.
- FILHO, Francisco *et al.* Estudo da inibição da acetilcolinesterase por docking molecular: aplicação no tratamento da doença do Alzheimer. **Educação, ciência e saúde**, v. 7, n. 2, p. 1-18, 2020.
- FIGUEREDO, Fernando *et al.* Chemical composition and evaluation of modulatory of the antibiotic activity from extract and essential oil of Myracrodruon urundeuva. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, p. 560-565, 2014.
- FIGUEIREDO, Yuri *et al.* Profile of *Myracrodruon urundeuva* Volatile Compounds Ease of Extraction and Biodegradability and In Silico Evaluation of Their Interactions with COX-1 and iNOS. **Molecules**, v. 27, p. 3-19, 2022.
- FELÍCIO, Lucas; ROSSI, Ciro; PEREIRA, Monalessa. A emergência de um novo coronavírus zoonótico: SARS-CoV-2 e a pandemia da COVID-19. **SAPIENS - Revista de divulgação Científica**, v. 2, p. 21–38, 2021.
- FIRMO, Wellyson *et al.* Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Caderno de pesquisa**, v. 18, p. 90-95, 2011.
- FERREIRA, L. G; et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, p. 13384-13421, 2015.
- GUIDO, Rafael; ANDRICOPULO, Adriano. Modelagem de Fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, p. 24-36, 2008.
- HOLGUÍN, Flores; FRAU, Juan; MITNIK, Glossman. Computational Pharmacokinetics Report, ADMET Study and Conceptual DFT-Based Estimation of the Chemical Reactivity Properties of Marine Cyclopeptides. **ChemistryOpen**, v. 10, p. 1142-1149, 2021.

- HEINZMANN, Berta; BARROS, Francisco. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Saúde, Santa Maria**, v. 33, p. 43-48, 2007.
- IZIDORO, Sandro; MELO-MINARDI, Raquel; PAPPÀ, Gisele. GASS: identifying enzyme active sites with genetic algorithms. **Bioinformatics**, v. 31, n. 6, p. 864–870, 2015.
- INCERTI, Milena *et al.* Reaproveitamento de medicamentos para COVID-19: uma visão geral. **Saúde (Santa Maria)**, v. 48, p. 1-5, 2022.
- JÚNIOR, Edilson; GONÇALVES, Arlan. Estudo por docagem molecular de inibidores da enzima gsk-3 $\beta$ : uma proposta para o tratamento do transtorno bipolar. **Revista Ifes Ciência**, v.5, n.1, 2019.
- JHC - Johns Hopkins University & Medicine. **Coronavirus resource center**. 2022. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 28 mar. 2022.
- JORGENSEN, William L.; DUFFY, Erin M. Prediction of drug solubility from structure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 355-366, 2002.
- KUMAR, Suresh. COVID-19: A drug repurposing and biomarker identification by using comprehensive gene-disease associations through protein-protein interaction network analysis. **Preprints**, v.1, 2020. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0440/v1>. Acesso em: 10 de jan.2023.
- LENNERNAS, Hans; ABRAHAMSSON, Bertil. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, p. 273-410, 2005.
- LIN, Ling *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes & Infections**, p. 1-14, 2020.
- LI, Yen-Der *et al.* Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, p. 1-23, 2020.
- LEITE, Edson. State-of-knowledge on *Myracrodruon urundeuva* Fr. Allemão (Anacardiaceae) for genetic conservation in Brazil. **Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics**, v. 5, p. 193-206, 2002.



- LORENZI, Harri. *Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil*. 3ª ed. São Paulo: Plantarum, Brasil, 2016;
- MEANWELL, Nicholas. Improving Drug Candidates by Design: A Focus on Physicochemical Properties As a Means of Improving Compound Disposition and Safety. **Chemical Research in Toxicology**, v. 24, p. 1420–1456, 2011.
- MALAJOVICH, Maria. *Biotecnologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro, 2016.
- MONTEIRO, Júlio *et. al.* The effects of seasonal climate changes in the caatinga on tannin levels in *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All. and *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 338-344, 2006.
- MONTELES, Ricardo; PINHEIRO, Claudio. Plantas medicinais em um quilombo maranhense: uma perspectiva etnobotânica. **Revista de biologia e ciências da terra**, v. 7, p. 38-48, 2007.
- MARRA, Marco *et. al.* The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. **Science**, v. 300, p. 1399-1404, 2003.
- MAIA, Gerda. *Caatinga, árvores e arbustos e suas utilidades*. 1ª ed. São Paulo: D & Z, 2004.
- MORAIS, João *et. al.* GASS-WEB: a web server for identifying enzyme active sites based on genetic algorithms. **Nucleic Acids Research**, v. 45, 2017.
- NASCIMENTO, Catarina *et. al.* SARS-CoV2 e Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação, Ribeirão Preto**, v. 1, p. 122-158, 2020.
- NAPOLEÃO, Thiago. *Lectina e metabólitos secundários do cerne de Myracrodruon urundeuva: atividades antioxidante, antifúngica sobre Fusarium e termicida sobre Nasutitermes corniger*. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2009.
- OLIVEIRA, Marília; MATOS, Aline; SIQUEIRA, Marilda. Conhecendo o Sars-CoV-2 e a Covid-19. *In*: BUSS, Paulo; FONSECA, Luiz (org.). **Diplomacia da saúde e Covid-19: reflexões a meio caminho**. Rio de Janeiro: Observatório Covid-19 Fiocruz; Editora Fiocruz, 2020. p. 69-82.
- OLIVEIRA, Ykaro *et al.* Anacardiaceae na Medicina Tradicional de Comunidades Rurais do Piauí, Nordeste do Brasil. **Ensaio e Ciências**, v.26, n.1, p.32-42, 2022.

- ORD, Mihkel; FAUSTOVA, Ilona; LOOG, Mart. The sequence at Spike S1/S2 site enables cleavage by furin and phospho-regulation in SARS-CoV2 but not in SARS-CoV1 or MERS-CoV. **Scientific Reports**, v.10, 2020.
- PINHEIRO, Renata *et al.* In silico analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of Zinc II thioglycolate complex [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. **Research, Society and Development**, v. 11, p. 1-11, 2022.
- PIMENTEL, Luíz *et al.* O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado. **Química Nova**, v. 29, p. 1138-1149, 2009.
- PESSOA, Érica; NICOLETE, Roberto; ARAÚJO, Tamara. The use of anacardiaceae family's vegetable extracts as natural skin-clearing agents: a review. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 9, p. 32-37, 2020.
- PETTERSEN, Eric *et al.* UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1605–1612, 2004.
- QIAO, Jingxin *et al.* SARS-CoV-2 Mpro inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. **Science**, vol. 371, p. 1374–1378, 2021.
- ROCHA, Jefferson *et al.* Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of *Pilocarpus microphyllus* with schistosomicidal properties. **PloS one**, v. 13, n. 6, 2018.
- RUYCK, Jerome *et al.* Molecular docking as a popular tool in drug design, an *in silico* travel. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, v. 9, p 1-11, 2016.
- SANTOS, Lucianna. Docagem Molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **BIOINFO - Revista Brasileira de Bioinformática**, v. 1, p. 1-6, 2021.
- SILVA, Renata; CAVALCANTE, Giane. Potenciais alvos terapêuticos para covid-19: uma revisão integrativa. **Jornal de Ciências da Saúde -JCS HU-UFPI**, v.4, p.18-25, 2021.
- SILVA, Diego. Levantamento Etnofarmacológico em Comunidades Rurais do Recôncavo da Bahia/BA. **Cadernos de Agroecologia**, v. 4, p. 697-701, 2009.
- SOUSA, Angela; VIEIRA, Marcos; PUTTI, Fernando. Correlações entre compostos fenólicos e atividade antioxidante em casca e polpa de variedades de uva de mesa. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, p. 1-6, 2016.

- SOUSA, Augusto *et al.* O que sabemos sobre as Sementes de *Astronium urundeuva* (*M. Allemão*) Engl. (*Anacardiaceae*)? Revisão sobre uma Espécie Ameaçada e com Importância Socioeconômica. **Biodiversidade Brasileira**, v. 12, p. 1-13, 2022.
- SOUSA, S. M. C. *et al.* Antiinflammatory and antiulcer properties of tannins from *Myracrodruon urundeuva* Allemão (*Anacardiaceae*) in rodents. **Phytotherapy Research**, v. 21, p. 220-225, 2011.
- SCHOEMAN, Dewald; FIELDING, Burtram. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virology Journal**, v. 16, p. 1-22, 2009.
- SOUSA, Marcos *et al.* Reposicionamento do fármaco baricitinibe para o tratamento da COVID-19. **Conjecturas**, v. 22, p. 306–321, 2022.
- SILVA, Daniella; PADILHA, Itácio. Avaliação *in silico* de propriedades farmacocinéticas de compostos antileucêmicos publicados por periódicos científicos. **Archives of Health Sciences**, v. 30, p. 1-5, 2022.
- SOUZA, Jacqueline; FREITAS, Zaida; STORPIRTIS, Sílvia. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 515-527, 2007.
- TIAN, Huaiyu *et al.* An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. **Science**, v. 368, p. 638-642, 2020.
- TRIPATHI, Ashutosh; BANKAITIS, Vytas. Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. **Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications**, v. 2.1, p. 1-9, 2018.
- TROTT, Oleg; OLSON, Arthur. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, p. 455-461, 2009.
- VARDHAN, Seshu ; SAHOO, Suban. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. **Computers in Biology and Medicine**, v. 124, p. 1-12, 2020.
- WOUTERS, Oliver *et al.* Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. **JAMA- Original Investigation**, v. 323, p. 844- 853, 2020.

WALLACE, Andrew; LASKOWSKI, Roman; THORNTON, Janet. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. **Protein Engineering, Design and Selection**, v. 8, p. 127–134, 1995.

**APÊNDICES**

## Apêndices A – Tabela S1

**Tabela S1:** Parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em  $\Delta G_{bind}$  (kcal/mol<sup>-1</sup>) entre os constituintes químicos da planta *M. urundeuva* com as proteínas ECA2, M<sup>Pro</sup>, RBD e Spike do novo coronavírus Covid-19.

Partes da planta	Numeração	Nomes compostos	$\Delta G_{bind}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )				Referência
			SPIKE 6vxx	ECA2 1R42n	M <sup>Pro</sup> 6lu7	RBD Spike/ECA2	
	1	Agatisflavona	-9,7	-8,5	-9,3	-9,7	(CASTRO, 2016)
	2	Alfa bergamoteno	-5,8	-5,0	-5,0	-5,9	(FIGUEREDO et al, 2014)
	3	Alfa pineno	-5,2	-4,7	-4,0	-5,2	(FIGUEREDO et al, 2014)
	4	Alfa terpineol	-6,1	-5,0	-4,8	-5,8	(COSTA et al, 2014)
	5	Aromadendrina	-8,5	-7,0	-7,6	-6,8	(CASTRO, 2016)
	6	Apigenina	-8,7	-6,7	-7,8	-6,7	(CASTRO, 2016)
	7	Beta pineno	-5,1	-4,6	-4,6	-5,1	(AQUINO, 2013)
	8	3-cereno	-5,5	-4,8	-4,2	-5,2	(FIGUEREDO et al, 2014)
	9	Óxido de cariofileno	-7,6	-5,7	-5,3	-6,6	(COSTA et al, 2014)
	10	Cianidanol	-7,5	-7,0	-7,2	-6,6	(CASTRO, 2016)
<b>Folhas</b>	11	Eugenol	-5,5	-5,1	-4,8	-5,6	(AQUINO, 2013)
	12	Ácido gálico	-6,3	-5,3	-5,5	-5,9	(CASTRO, 2016)
	13	Germacreno B	-6,7	-5,6	-5,2	-6,1	(AQUINO, 2013)
	14	Isso-Quercitrina	-8,0	-7,6	-8,1	-8,1	(CASTRO, 2016)

	15	Luteolina	-9,0	-7,1	-7,5	-6,9	(CASTRO, 2016)
	16	Limoneno	-5,3	-4,9	-4,4	-5,8	(FIGUEREDO et al, 2014)
	17	Linalol	-5,2	-4,3	-4,1	-4,6	(FIGUEREDO et al, 2014)
	18	Galato de metila	-6,2	-5,1	-5,6	-5,9	(CASTRO, 2016)
	19	Mirceno	-4,4	-4,0	-4,0	-5,1	(FIGUEREDO et al, 2014)
	20	Nerolidol	-6,1	-5,1	-4,5	-4,9	(AQUINO, 2013)
	21	Quercetina	-9,0	-7,4	-7,5	-7,0	(CASTRO, 2016)
	22	Quercitrina	-8,1	-8,0	-9,0	-7,6	(CASTRO, 2016)
	23	Espatulenol	-7,2	-6,0	-5,6	-6,4	(COSTA et al, 2014)
	24	Silvestreno	-5,6	-5,0	-4,7	-5,4	(AQUINO, 2013)
	25	4-hidroxi-N-metil prolina	-5,2	-4,4	-5,6	-4,7	(AQUINO, 2017)
	26	Beta sitosterol	-7,9	-6,9	-6,3	-7,1	(AQUINO, 2017)
	27	Ácido criptoclorogênico	-8,6	-7,2	-7,6	-7,3	(AQUINO, 2017)
	28	Ácido 4-p-cumaroilquínico	-8,5	-7,0	-4,6	-7,2	(AQUINO, 2017)
	29	Feruloil-D-ácido quínico	-8,6	-7,0	-7,5	-7,1	(AQUINO, 2017)
<b>Casca</b>	30	Galocatequina	-8,6	-7,1	-7,2	-6,6	(AQUINO, 2017)
	31	Galocatequina gallati	-8,7	-8,2	-9,0	-7,9	(AQUINO, 2017)
	32	ácido galoilquínico	-8,4	-6,6	-6,7	-6,9	(AQUINO, 2017)

	33	Alfa Elemene	-8,4	-6,0	-5,0	-5,7	(FIGUEIREDO, 2022)
	34	Beta Chamigrene	-6,6	-5,8	-5,2	-6,1	(FIGUEIREDO, 2022)
	35	Beta guaiene	-7,2	-6,3	-5,3	-6,3	(FIGUEIREDO, 2022)
	36	Etilo	-4,6	-4,3	-4,0	-5,1	(FIGUEIREDO, 2022)
<b>Semente</b>	37	Geranilacetona	-5,5	-4,9	-4,4	-5,6	(FIGUEIREDO, 2022)
	38	Metil-2-benzoato	-5,8	-4,6	-4,4	-5,5	(FIGUEIREDO, 2022)
	39	Patchoulane	-6,5	-5,7	-5,3	-6,6	(FIGUEIREDO, 2022)
	40	Eriodictiol	-8,9	-7,1	-7,3	-6,9	(PESSOA,2020)
	41	Mercaptan	-5,6	-4,7	-4,8	-4,3	(PESSOA,2020)
<b>Raiz</b>	42	Naringenina	-8,7	-7,8	-8,0	-7,5	(PESSOA,2020)
	43	Taxifolina	-9,0	-7,1	-7,4	-6,9	(PESSOA,2020)
	44	Trihidroxiflavona	-8,3	-6,7	-7,9	-6,7	(PESSOA,2020)