



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

MÁRCIA GABRIELLY TELES DE MACEDO

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS ESTRUTURAS
DO SARS-COV-2 E DROGAS PROPAGADAS COMO OPÇÕES PARA
TRATAMENTO DA COVID-19**

MÁRCIA GABRIELLY TELES DE MACEDO

**AVALIAÇÃO IN SILICO DA INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS
ESTRUTURAIS DO SARS-COV-2 E DROGAS PROPAGADAS COMO
OPÇÕES PARA TRATAMENTO DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Graziany Camelo de Carvalho

IMPERATRIZ-MA

2022

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

MACEDO, MÁRCIA GABRIELLY TELES DE.

AVALIAÇÃO IN SILICO DA INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS
ESTRUTURAS DO SARS-COV-2 E DROGAS PROPAGADAS COMO OPÇÕES
PARA TRATAMENTO DA COVID-19 / MÁRCIA GABRIELLY TELES DE
MACEDO. - 2022.

37 f.

Orientador(a): Guilherme Graziany Camelo de Carvalho.
Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
Imperatriz-MA, 2022.

1. COVID-19. 2. Reposicionamento de Medicamentos. 3.
Simulação de Acoplamento Molecular. I. Carvalho,
Guilherme Graziany Camelo de. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

MÁRCIA GABRIELLY TELES DE MACEDO

AVALIAÇÃO IN SILICO DA INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS ESTRUTURAIS DO SARS-COV-2 E DROGAS PROPAGADAS COMO OPÇÕES PARA TRATAMENTO DA COVID-19

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Graziany Camelo de Carvalho
Universidade Federal do Maranhão – Curso de Medicina/CCSST

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a 05/05/2022, considerou

Aprovado

Reprovado

Banca examinadora:

Prof. Dr. Aramys Silva dos Reis

Universidade Federal do Maranhão – Curso de Medicina/CCSST – Campus Imperatriz

Me. Wanderson Barros Rodrigues

PPGST – Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho;

A meu orientador, dr. Guilherme Graziany Camelo de Carvalho, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiou o meu aprendizado, por ter me corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar;

Aos meus pais e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava a minha graduação e a realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	11
PARTE EXPERIMENTAL	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO.....	24
AGRADECIMENTOS	24
REFERÊNCIAS	24

Título: AVALIAÇÃO IN SILICO DA INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS ESTRUTURAS DO SARS-COV-2 E DROGAS PROPAGADAS COMO OPÇÕES PARA TRATAMENTO DA COVID-19

Autores: Márcia Gabrielly Teles de Macedo e Guilherme Graziany Camelo de Carvalho

Status: Submetido

Revista: Química Nova

ISSN: 1678-7064

Fator de Impacto: Qualis B2

DOI: Não se aplica

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19 – CORONAVIRUS DISEASE 2019

RNA – ÁCIDO RIBONUCLEICO

NSP – PROTEÍNAS NÃO ESTRUTURAS

S – PROTEÍNA “SPIKE”

N – PROTEÍNA DE NUCLEOCAPSÍDEO

M – PROTEÍNA DE MEMBRANA

E – PROTEÍNA DE ENVELOPE

ECA-2 – ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2

PDB – PROTEIN DATA BANK

RBM – RECEPTOR BINDING MOTIFY

RBD – RECEPTOR BINDING DOMAIN

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

LNCC – LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

SLN – SINAIS DE LOCALIZAÇÃO NUCLEAR

RDRP – INIBIDOR DE POLIMERASE DEPENDENTE DE RNA

RESUMO

A pandemia por COVID-19, provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 já ultrapassa os 490 milhões de casos, com mais de seis milhões de óbitos provocados. Recentemente, houve um grande avanço no desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2, não obstante, ainda não há nenhum medicamento que seja oficialmente aprovado e recomendado como terapêutica para a pandemia atual ou para as demais doenças provocadas por coronavírus. A realocação de fármacos já existentes se torna uma possibilidade atrativa ao diminuir o orçamento e o tempo despendido, todavia, muitos fármacos foram indevidamente veiculados à mídia como possibilidades terapêuticas para COVID-19. Para encontrar uma terapêutica viável, é necessário conhecer o patógeno. O SARS-CoV-2 codifica 27 proteínas, das quais quatro delas são as chamadas proteínas estruturais, que abrange as proteínas de pico, nucleocapsídeo, membrana e envelope, associadas às funções de reconhecimento, montagem e liberação da partícula viral. Tendo isso em mente, objetivo dessa pesquisa é verificar a existência de interações *in silico* entre as proteínas estruturais do SARS-CoV-2 e os fármacos divulgados como opções terapêuticas para a COVID-19, por meio da realização de testes de docagem molecular realizados na plataforma DockThor-VS. Os fármacos que se destacaram com os melhores resultados de afinidade com os sítios de ligação dentre os testados foram: ivermectina, remdesivir, azitromicina e dexametasona.

Palavras-chave: COVID-19, Reposicionamento de Medicamentos, Simulação de Acoplamento Molecular.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic, caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, exceed 490 million cases, with over 6 million deaths confirmed. Recently, there has been a substantial advancement in the development of vaccines for SARS-CoV-2. Nevertheless, there are no drugs officially approved and recommended as a therapeutic approach for the current pandemic or the other diseases caused by coronaviruses. The relocation of existing drugs is an interesting possibility, since it reduces the expenses and saves time. However, a significant number of drugs were divulged on the media as a therapeutic option for COVID-19. In order to develop a viable therapeutic approach, it is essential to know the pathogen. The SARS-CoV-2 encodes 27 proteins, which four are structural proteins (spike, nucleocapsid, membrane and envelope proteins). These proteins are responsible for recognition, assembly and liberation of the viral particle. Therefore, this article aims to verify the interaction *in silico* between SARS-CoV-2 structural proteins and the drugs divulged as therapeutic options for COVID-9. The interactions were assessed by molecular docking, using the DockThor-VS platform. Ivermectin, remdesivir, azithromycin and dexamethasone showed the best results in affinity tests.

Keywords: COVID-19, Drug Repositioning, Molecular Docking Simulation.

INTRODUÇÃO

A pandemia por COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 já ultrapassa os 490 milhões de casos, com mais de seis milhões de óbitos provocados ¹. Recentemente, houve um grande avanço no desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2, não obstante, ainda é muito restrito o número de medicamentos recomendados como terapêutica para a pandemia atual ou para as demais doenças provocadas por coronavírus patogênicos ². A produção de novas drogas é um processo longo e oneroso, nesse sentido, a utilização de fármacos que já apresentam uso clínico bem estabelecido surge como uma alternativa para reduzir tempo e orçamento no desenvolvimento de uma terapêutica eficaz ³. Apesar de ser um assunto de severa gravidade, inúmeras terapêuticas arbitrárias foram apontadas como curativas e eficazes no tratamento da COVID-19. No contexto da pandemia, essas propostas foram especialmente nocivas, uma vez que o uso arbitrário de medicações com supostas funções antivirais pode acarretar em efeitos colaterais indesejados e em um insignificante efeito terapêutico.

Para realizar a realocação de drogas de maneira efetiva é necessário conhecer o patógeno. Portanto, vários estudos foram realizados nesse sentido, com o intuito de compreender a microestrutura específica desse novo vírus e assim conseguir apontar potenciais estratégias terapêuticas. ⁴⁻⁹. Sabe-se que o genoma do SARS-CoV-2 codifica cerca de 27 proteínas, sendo 15 proteínas não estruturais (nsp), 8 proteínas acessórias e 4 estruturais. As nsp e acessórias estão envolvidas mais diretamente na transcrição e replicação do material genético viral, enquanto as proteínas estruturais estão mais associadas às funções de reconhecimento, montagem e liberação da partícula viral. Compõem este último conjunto as proteínas *spike* (S), nucleocapsídeo (N), membrana (M) e envelope (E) ⁵.

A proteína S é uma glicoproteína que desempenha um papel chave na infecção, envolvida tanto no reconhecimento do receptor, quanto na ligação viral e na entrada nas células hospedeiras ^{5,6,8,10}. Já a proteína N, entra na célula junto ao RNA viral para facilitar replicação, montagem e liberação da partícula viral ¹¹. Por fim, sabe-se que a proteína E é um componente importante na montagem, liberação e virulência do ciclo de vida viral, no entanto, ainda é pouco compreendida em termos de mecanismo de ação e estrutura ¹².

Embora existam esforços para encontrar novas alternativas de combate à COVID-19 no que concerne ao controle da virulência por meio das nsps, tem havido menos ênfase em outras etapas importantes do ciclo de vida viral ¹³, nesse contexto as proteínas estruturais aparecem como possíveis alvos terapêuticos ainda pouco explorados dentro do meio acadêmico. Tendo isso em mente, o objetivo deste trabalho é verificar a existência de interações entre as proteínas

estruturais do SARS-CoV-2 e os fármacos divulgados como opções terapêuticas para a COVID-19.

PARTE EXPERIMENTAL

Foi realizada uma avaliação *in silico* das proteínas estruturais do SARS-CoV-2 e de sua interação com fármacos selecionados como possíveis tratamentos para a COVID-19 por meio do servidor web Dock-Thor-VS.

Para a obtenção da arquitetura proteica das proteínas estruturais S, N e E que foram utilizadas no estudo, empregou-se a base de dados PDB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), onde se pôde realizar o *download* dos arquivos .pdb destas por meio dos códigos 6M0J para a proteína S; 6YI3 para a proteína N; e 7M4R para a proteína E. O servidor web Dock-Thor-VS disponibilizou possibilidades de variações não sinônimas em alguns alvos selecionados, das quais esse trabalho utilizou, para a proteína N, cinco conformações distintas do complexo de ligação de RNA N-terminal, selecionadas de acordo com a flexibilidade dos resíduos Arg102 e Tyr109. Também, para a proteína S, sete variações de aminoácidos, quatro delas (N439K, F456L, G476S e V483A) localizadas no *Receptor Binding Motif* (RBM), compreendido entre os resíduos 437 a 508. As outras três (K417N, E484K e N501Y) se encontravam no *Receptor Binding Domain* (RBD), localizado entre os resíduos 333 e 527. Ambos os domínios pertencem à subunidade S1 da proteína, responsável por direcionar a ligação do vírus ao seu receptor⁹. Não havia variações de conformação ou de mutações disponíveis para a proteína E.

A seleção dos fármacos testados foi feita a partir de uma busca na plataforma de busca Google.com com medicamentos pré-existentes que foram possivelmente realocados para o tratamento de COVID-19, para a pesquisa foram usados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Tratamento”, “medicamentos”, “Covid-19” e “coronavírus”. Foram alteradas as configurações de ferramentas de busca da plataforma para exibir os resultados publicados no período de março de 2020 a outubro de 2021, em português. Os resultados foram primeiramente selecionados de acordo com seu título e tabelados de acordo com os fármacos que estes divulgam. Excluiu-se os resultados repetidos.

Paralelo a isso, foi realizada uma pesquisa na ferramenta virtual Google Trends (<https://trends.google.com>), que avalia os dados de busca realizados na plataforma Google.com e fornece estatísticas baseadas no aumento ou diminuição dessas buscas, para avaliar se há alguma influência das notícias divulgadas e o interesse da população nestes fármacos. As

configurações foram alteradas para filtrar as estatísticas somente para buscas brasileiras, realizadas no intervalo de vinte meses entre o dia 30 de janeiro de 2019, um ano antes do surto pelo novo coronavírus ser classificado pela OMS como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, e 31 de outubro de 2021.

Foram incluídas drogas que foram veiculadas a notícias como possíveis tratamentos para a COVID-19 durante o período de março de 2020 a outubro de 2021. Destes, foram excluídas as drogas que não apresentam a estrutura molecular de seu princípio ativo conhecida, como os fitoterápicos; anticorpos monoclonais; drogas associadas a notícias que contraindicam o uso desta; e drogas que não foram realocadas de fármacos pré-existentes.

Hardware e software

Estudos de desenho de moléculas foram realizados na CPU Intel® Core i3-2100, processador 3,10 GHz x 4, memória (RAM) 4,00 GB, 64 bits com o Ubuntu Linux (versão 14.04.3 LTS) como sistema operacional, em uma CPU Intel® Core™ i3-6100T, processador 3,10 GHz x 8,00 GB de 64 bits com o Windows 10 Professional. Os experimentos de docking foram feitos na situado no **Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC, 25651-076 Petrópolis – RJ, Brasil**. CPU do super computador SDumont, contendo dois processadores Intel Xeon E5-2695v2 Ivy Bridge (12c @2,4 GHz) e memória (RAM) de 64 Gb. O supercomputador é

Preparação do ligante

Todas as moléculas selecionadas foram desenhadas usando a opção 2D e 3D do Marvin ChemSketch versão 18.20.0 e salvas no formato mol2. Minimização de energia, análise conformacional e preparação de ligantes foram realizadas e exportadas no formato pdb. Em seguida, importados para o estudo de encaixe por meio da ferramenta web Dock-Thor-VS.

Docking usando DockThor-VS

A plataforma DockThor é disponibilizada gratuitamente no endereço virtual www.dockthor.lncc.br. Oferece ao usuário as principais etapas para a preparação de proteínas e ligantes com o PdbThorBox e MMFFLigand. O servidor web utiliza as instalações de

computação da plataforma brasileira de alto desempenho (SINAPAD, <https://www.lncc.br/sinapad/>) e do super computador SDumont (<https://sdumont.lncc.br/>).

Ao abrir o programa, são disponibilizadas cinco etapas de utilização. A primeira consiste na escolha da proteína que será utilizada como alvo molecular. Nessa etapa é possível fazer upload da estrutura proteica em formato .pdb ou selecionar dentre as opções proteicas disponibilizadas pela própria plataforma, na seção intitulada “COVID-19 resources”. Para escolher o alvo utilizado seleciona-se a proteína alvo, a variante e a conformação. Dentre os alvos fornecidos pela plataforma, foram utilizadas para testes a duas conformações da proteína Spike (6M7J-ACE2 e 6M7J-noACE2) em oito variações (Wild Type, E484K, K417N, F456L, G476S, N439K, N501Y e V483A); e as cinco conformações disponibilizadas para a proteína N (6YI3-10, 6YI3-12, 6YI3-13, 6YI3-28, 6YI3-35). A proteína E foi testada como alvo a partir da exportação de sua estrutura previamente baixada no formato .pdb. A segunda etapa há a disponibilidade de utilização de cofatores na ligação, opção que não foi utilizada nesse estudo. Na terceira etapa é solicitado o upload do ligante que será testado, em formato .sdf. Uma vez selecionado o ligante, faz-se a adição de hidrogênios e o envia para a próxima etapa.

A quarta etapa consiste na seleção de configurações da docagem. O espaço de busca é representado como uma caixa de grade, cuja configuração pode ser definida interativamente pelo usuário através de modificações nos parâmetros de tamanho da caixa, centro de coordenadas e discretização. Para os alvos terapêuticos do SARS-CoV-2, disponibilizados pela plataforma, o DockThor fornece um conjunto recomendado de parâmetros para a caixa de grade.

Em todos os experimentos foi utilizada a opção de docagem cega, na qual a caixa grade abrangia toda a proteína para a realização dos testes. Os parâmetros de campo de força molecular foram automaticamente ajustados pela plataforma, e a docagem foi realizada com population size = 750, number of evaluations = 1.000.000 e number of runs = 24. As melhores poses geradas pelo docking em termos de energia foram salvas, a análise dos resultados é feita por meio do DTStatistics e a principal pose de energia para cada interação proteína-ligante é disponibilizada ao usuário na quinta etapa, resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Drogas

Inicialmente, foram avaliados 182 *links* de notícias brasileiras na plataforma Google.com, classificados como “mais relevantes” durante o período de março de 2020 a outubro de 2021. Em seguida, tais drogas foram triadas pelos critérios de especificidade, chegando a 51 notícias. Ressalta-se que alguns *links* possuíam mais de um fármaco divulgado.

Tabela 1. Relação entre os medicamentos propagados pela mídia como terapia para COVID-19, seu uso original e a quantidade de notícias que os citavam

DROGA (CID)	USO ORIGINAL	MENÇÕES
Hidroxicloroquina (3652)	Antimalárico e droga modificadora de doença reumática	14
Remdesivir (121304016)	Antiviral desenvolvido como potencial tratamento para Ebola vírus, MERS-CoV e SARS-CoV	13
Cloroquina (2719)	Antimalárico e droga modificadora de doenças reumáticas	11
Dexametasona (5743)	Anti-inflamatório	8
Ivermectina (6321424)	Antiparasitário para vários nematoides, escabioses e oncocercose	8
Azitromicina (447043)	Antibiótico de amplo espectro usado no tratamento de infecções bacterianas leves a moderadas em trato respiratório, entérico e genitourinário	7
Nitazoxanida (41684)	Vermífugo de amplo espectro contra protozoários, helmintos, bactérias anaeróbicas e alguns vírus	6
Molnupiravir (145996610)	Antiviral contra vírus de RNA, incluindo algumas coronavírus	5
Favipiravir (492405)	Antiviral contra vírus de RNA e casos resistentes de <i>influenza</i>	2
AAS (2244)	Antipirético, anti-inflamatório e antiagregante plaquetário	2
Artesunato (6917864)	Antimalárico, anti-esquistossomose, antiviral e potencial atividade antineoplásica	1
Atazanavir (148192)	Antirretroviral utilizado no tratamento da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	1
Colchicina (6167)	Tratamento de artrite gotosa	1
Daclastavir (71594828)	Antiviral usado na hepatite C	1

Famotidina (3325)	Usado para condições gastrointestinais relacionadas a danos por secreção ácida	1
Fluvoxamina (5324346)	Antidepressivo, antiobsessivo-compulsivo e ansiolítico	1
Hidrocortisona (5754)	Anti-inflamatório	1
Metilprednisolona (6741)	Anti-inflamatório	1
Plitidepsina (9812534)	Câncer de pâncreas, estômago, bexiga e próstata	1
Prednisona (5865)	Anti-inflamatório	1
Proxalutamida (60194102)	Câncer de próstata	1
Ribavirina (37542)	Antiviral usado na hepatite C	1
Ritonavir (392622)	Antirretroviral utilizado no HIV	1

Destaca-se aqui que o termo de busca “kit COVID”, bastante divulgado pelos meios de comunicação, refere-se genericamente ao grupo de medicamentos: cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina. No entanto, a depender do portal de notícias, o termo poderia se referir a variadas combinações de dois ou mais fármacos supracitados, bem como associações destes a complexos vitamínicos, por esta razão as menções ao “kit COVID” foram consideradas de maneira isolada e não necessariamente atribuídas às drogas que o compõem. Ao fim da triagem, foram selecionados os fármacos que apresentavam mais menções, resultando em 8 drogas: Hidroxicloroquina, remdesivir, cloroquina, dexametasona, ivermectina, azitromicina, nitazoxanida e molnupiravir.

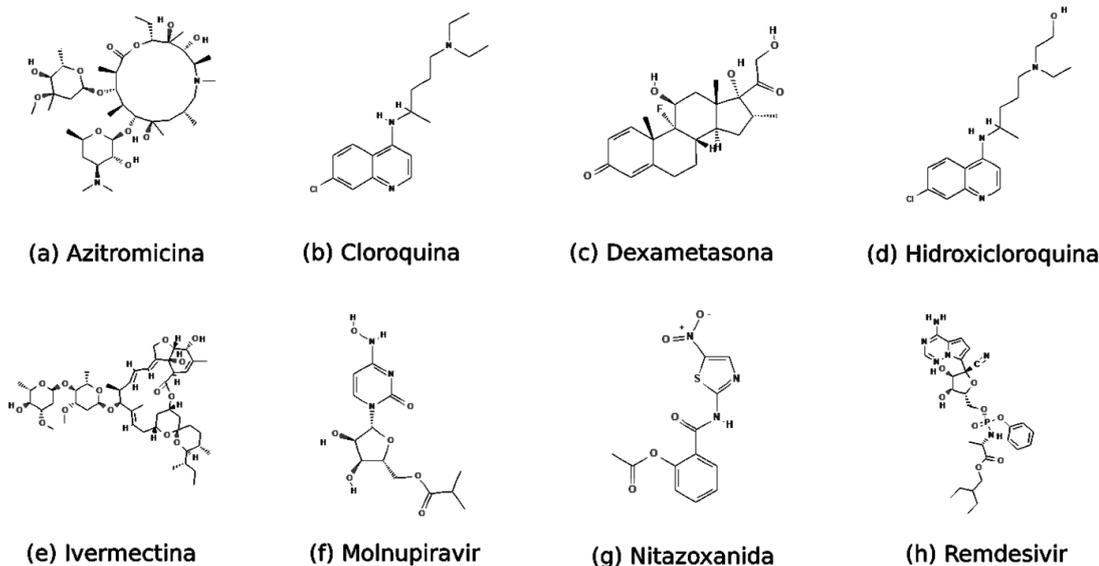


Imagem 1. Estrutura molecular dos fármacos selecionados para realização dos testes de docagem em ordem alfabética.

Já em relação aos níveis de busca pelos fármacos, foi observado um aumento na busca em todos eles durante o período de pandemia por COVID-19, destacando-se a ivermectina, a azitromicina e a cloroquina como termos de busca, em média, mais pesquisados no intervalo de tempo determinado.

Todos os fármacos citados apresentaram algum grau de aumento das pesquisas, de acordo com a plataforma Google Trends, especialmente aqueles que faziam parte do chamado “kit COVID”. A droga remdesivir, apesar de muito mencionada entre os links avaliados pela pesquisa, apresentou uma baixa porcentagem de buscas quando comparada às outras drogas, sendo “ivermectina” o termo de busca mais acessado.

Docking

As moléculas obtidas foram então convertidas a uma conformação tridimensional e foram individualmente encaixadas nos receptores selecionados das proteínas N, S e E, da variante selvagem encontrada em Wuhan, para comparar os resultados em energia de ligação. Os resultados obtidos são descritos na Tabela 2.:

Tabela 2. Energia de ligação (kcal mol⁻¹) necessária às ligações entre as proteínas estruturais e os fármacos testados

	Proteína N					Proteína S		Proteína E
	6yi3-10	6yi3-12	6yi3-13	6yi3-28	6yi3-35	c/ECA2	n/ECA2	7m4r
Azitromicina	-7.93	-7.928	-7.784	-8.293	-7.363	-9.121	-7.533	-8.148
Cloroquina	-7.6	-7.215	-7.469	-7.425	-7.105	-8.338	-7.623	-7.936
Dexametasona	-7.009	-6.63	-7.911	-8.131	-7.819	-7.536	-7.895	-6.771
Hidroxicloroquina	-7.36	-7.447	-7.389	-7.431	-7.204	-7.959	-7.383	-7.394
Ivermectina	-7.991	-8.313	-8.151	-7.426	-7.756	-9.381	-8.817	-8.71
Molnupiravir	-7.021	-7.215	-7.167	-6.946	-7.479	-6.58	-6.813	-6.669
Nitazoxanida	-7.501	-6.094	-6.344	-7.15	-6.604	-7.25	-7.194	-7.052
Remdesivir	-6.684	-7.145	-7.918	-8.24	-8.217	-9.213	-7.907	-7.925

Legenda: 6yi3 corresponde ao código da proteína N, o número que o segue é a conformação testada. A proteína S foi testada em duas conformações, uma complexada ao seu receptor ECA2 (c/ECA2) e outra isolada de seu receptor (n/ECA2).

Tratando-se da proteína N, a interação com menor energia de ligação foi a da ivermectina com o sítio de ligação 6yi3-12, com uma afinidade de -8.313 kcal mol⁻¹. Em conjunto a isso, percebeu-se uma relação de afinidade média positiva principalmente com os fármacos ivermectina e azitromicina, destacando suas interações com os sítios 6yi3-10, 6yi3-12 e 6yi3-13. Em relação ao remdesivir, apesar de apresentar afinidade relativamente baixa com os sítios de ligação 6yi3-10 e 6yi3-12, apresentou um resultado positivo com os demais, chegando a uma energia de ligação de -8.24 e -8.217 kcal mol⁻¹ com os sítios 6yi3-28 e 6yi3-35, respectivamente. Também foi estabelecida uma relação de afinidade baixa com os fármacos molnupiravir e nitazoxanida, que mantiveram uma energia de ligação relativamente alta quando comparada aos demais fármacos.

No que se refere à proteína S, houve resultados divergentes. O sítio de ligação acoplado ao receptor ECA-2 conseguiu excelentes resultados de docking, com energias de ligação que chegaram a -9.121, -9.213 e -9.381 kcal mol⁻¹ com a azitromicina, remdesivir e ivermectina, respectivamente. Nitazoxanida e molnupiravir aparecem novamente com uma baixa afinidade pelos sítios de ligação testados. Por fim, no que concerne à proteína E, merecem destaque suas interações com azitromicina e ivermectina, cujas energias de ligação equivalem a -8.71 e -8.148 kcal mol⁻¹, respectivamente.

Foi avaliado também, para a proteína de pico, a energia de ligação dessas drogas com os mesmos sítios de ligação em outras variantes da cepa, que apresentam potencial para desenvolver uma resistência medicamentosa futura ⁹. Os resultados obtidos são relatados na tabela 3:

Tabela 3. Resultados de energia de ligação (kcal mol⁻¹) necessária às ligações das variações das proteínas de pico e os fármacos testados.

		E484K	F456L	G476S	K417N	N439K	N501Y	V483A
c/ACE2 6M0J	Azitromicina	-8.704	-8.726	-9.093	-8.717	-9.111	-8.704	-9.101
	Cloroquina	-7.729	-7.9	-7.384	-7.638	-7.521	-7.678	-7.449
	Dexametasona	-7.506	-7.497	-7.487	-7.509	-7.394	-7.411	-7.499
	Hidroxicloroquina	-7.305	-7.232	-7.427	-7.24	-7.4	-7.329	-7.237
	Ivermectina	-8.367	-8.785	-8.382	-9.009	-8.440	-8.895	-8.849
	Molnupiravir	-6.749	-6.77	-6.725	-6.75	-6.686	-6.594	-6.775
	Nitazoxanida	-6.921	-6.922	-6.919	-6.928	-6.92	-6.921	-6.916
	Remdesivir	-8.124	-7.842	-8.093	-9.127	-8.065	-9.201	-8.003
n/ACE2 6M0J	Azitromicina	-7.533	-7.556	-7.538	-7.543	-7.538	-7.549	-7.535
	Cloroquina	-7.608	-7.612	-7.622	-7.698	-7.609	-7.615	-7.618
	Dexametasona	-8.148	-8.145	-8.148	-8.15	-8.14	-8.147	-8.15
	Hidroxicloroquina	-7.364	-7.364	-7.354	-7.355	-7.363	-7.329	-7.356
	Ivermectina	-8.803	-8.768	-8.778	-8.789	-8.711	-8.794	-8.810
	Molnupiravir	-6.87	-6.893	-6.829	-6.857	-6.864	-6.863	-6.858
	Nitazoxanida	-7.203	-7.201	-7.201	-7.212	-7.217	-7.211	-7.207
	Remdesivir	-8.004	-7.901	-8.362	-7.905	-7.862	-6.825	-8.003

Legenda: A proteína S foi testada em duas conformações, uma complexada ao seu receptor ECA2 (c/ECA2) e outra isolada de seu receptor (n/ECA2).

Diante do cenário de pandemia por SARS-CoV-2 o qual a humanidade atravessa, agilidade e eficiência são palavras chave em seu manejo. Tendo isso em vista, a realocação de fármacos já existentes se torna uma possibilidade atrativa ao diminuir o orçamento e o tempo despendido. Todavia, muitos fármacos foram veiculados à mídia como possibilidades terapêuticas para COVID-19, incentivando seu consumo, sem que apresentassem resultados satisfatórios em ensaios clínicos randomizados.

Em vista dos resultados da docagem molecular, os fármacos que se destacaram com os melhores resultados de afinidade com os sítios de ligação testados foram ivermectina, remdesivir, azitromicina e dexametasona.

A ivermectina consiste em uma droga antiparasitária, derivada da bactéria *Streptomyces*, aprovada para o uso humano desde meados da década de 1990, é tradicionalmente utilizado para combater a atividade de artrópodes e nematódeos ao se ligar aos canais iônicos desses organismos, gerando paralisia e morte ¹⁴. Apesar de ter seu uso bem estabelecido, recentemente foi observado um potencial antiviral in vitro desta droga, especialmente contra flavivírus ¹⁵, Influenza A ¹⁶, HIV-1 ^{17,18} e dengue ¹⁷. Tais efeitos corroboraram para que a comunidade científica colocasse expectativa na ivermectina como um possível agente terapêutico contra o SARS-CoV-2.

Nos testes realizados no presente estudo, o fármaco demonstrou elevada afinidade com a proteína S selvagem e suas variantes, com afinidades que variaram de -8.367 a -9.381 kcal mol⁻¹. Condizente com resultados encontrados na literatura, cuja afinidade variou de -8.1 kcal mol⁻¹ ¹⁹ a -9.0 kcal mol⁻¹, formando um complexo que se conecta por pontes de hidrogênio, formando uma ligação estável ²⁰, essa interação sugere a possibilidade de um efeito de bloqueio nos sítios ativos da proteína S e em seu receptor ECA-2 ^{21,22}.

Também apresentou o valor mais negativo de energia de ligação tanto com a proteína E quanto com a proteína N. O maior valor de afinidade da proteína N com a ivermectina se deu em sua conformação 6yi3-12, com -8.313 kcal mol⁻¹. Outro estudo de docking, entretanto, apresentou um resultado ligeiramente menor no mesmo domínio, de -7.47 kcal mol⁻¹ ²³, ambos os resultados menores do que a previsão de interação droga-alvo feita por uma inteligência artificial usando métodos de deep-learning, que estimou uma energia de ligação de -9.41 kcal mol⁻¹ ²⁴. Essas interações, que se dão com N, poderiam ser a base para justificar o já demonstrado efeito inibidor da replicação viral do SARS-CoV-2 in vitro ²⁵⁻²⁷.

Destaca-se aqui que, embora a tradução do RNA viral ocorra no citosol, um evento chave para o ciclo infeccioso dos coronavírus é o acesso nuclear, que ocorre por meio da superfamília de proteínas virais, denominada importina. Essa importina reconhece os sinais de localização nuclear (SLN) em proteínas de carga alvo. Para uma ligação eficiente é necessária ainda uma enzima que quando ativada dissocia o complexo importina/SLN e libera a carga no núcleo da célula. Coincidentemente, no SARS-CoV-2 esses padrões SLN encontram-se justamente na proteína N ²². Propõe-se que a ivermectina consiga agir nesse complexo de importinas, suprimindo assim a importação de proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira e, consequentemente, reduzindo a replicação viral.

A azitromicina trata-se de um antibiótico macrolídeo sintético, utilizado desde meados da década de 1980 para tratar uma variedade de infecções bacterianas. Contudo, apesar de sua função inicial, observou-se que este fármaco possui efeitos anti-inflamatórios,

imunomoduladores e um potencial anti-viral in vitro contra vírus de RNA ^{28,29}, incluindo ebolavírus ^{30,31}, zikavírus ³²⁻³⁴, enterovírus ³⁵ e rinovírus ³⁶⁻³⁸.

Muito tem se explorado também sobre o potencial da azitromicina no combate à COVID-19. No presente estudo observou-se um resultado relevante de interação da azitromicina com as proteínas estruturais de nucleocapsídeo e de envelope. O resultado obtido da afinidade da azitromicina obteve seu maior valor na conformação 6yi3-12, com energia de ligação de $-8.293\text{kcal mol}^{-1}$, semelhante ao resultado descrito por Suravajhala ³⁹, com energia de ligação de $-8.71\text{kcal mol}^{-1}$.

Destacamos aqui também os resultados desse fármaco em relação à proteína de pico, com a qual apresentou resultados relevantes tanto com a variante selvagem quanto com as demais investigadas. Em especial, apresentava maior afinidade quando a proteína estava associada ao receptor ECA-2, com valores entre -8.704 e $-9.121\text{kcal mol}^{-1}$, o que condiz com a literatura a qual mostra que a azitromicina pode interagir no ponto de conexão entre a proteína S e a ECA-2, com afinidade em torno de $-10,5\text{kcal mol}^{-1}$ ^{40,41}. Impedindo essa ligação, a azitromicina poderia reduzir a produção de angiotensina 2, e assim diminuir a reação inflamatória no organismo hospedeiro ⁴².

Mecanismos alternativos também foram propostos para justificar a ação anti-inflamatória da azitromicina, como a inibição de outras vias inflamatórias, como a NF-kB ⁴³ e danos da função lisossomal macrófágica associados ao comprometimento de enzimas do metabolismo lipídico, que resultam em uma menor produção de prostaglandinas ⁴⁴.

Contudo, apesar da aparência promissora, tanto a ivermectina quanto a azitromicina não apresentam efeitos clínicos relevantes nos pacientes com COVID-19. A ivermectina possui uma indicação ainda muito controversa, uma vez que na maioria dos estudos foi utilizada em combinação com outras drogas como a doxiciclina e a azitromicina ⁴⁵. Além disso, os estudos concluídos ainda são pequenos e poucos apresentam alta qualidade metodológica, ao passo que as evidências confiáveis que já estão disponíveis não suportam a administração deste fármaco para o tratamento da COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos ^{27,46}.

Da mesma forma, em relação à azitromicina, uma metanálise, com 4950 ensaios controlados randomizados e estudos observacionais, concluiu que não há benefícios de seu uso no manejo da COVID-19 ou qualquer evidência de dano causado aos pacientes que a receberam ⁴⁷. Estudos mais recentes, no entanto, demonstram um efeito cardiotoxico de prolongamento crítico do intervalo QT quando utilizada em pacientes com COVID-19, principalmente quando associada à hidroxicloroquina ⁴⁸⁻⁵⁰.

O remdesivir é um pró-fármaco que, uma vez ativado, atua como análogo de nucleosídeo que inibe o RNA viral ⁵¹. Este fármaco ganhou notoriedade ao ser o primeiro medicamento aprovado pela FDA para tratamento de pacientes com COVID-19. Seu efeito na literatura é relatado como sendo um inibidor da polimerase dependente de RNA (RdRp), responsável por realizar a replicação e transcrição do genoma de RNA do SARS-Cov-2. Logo, a ação do remdesivir consiste em paralisar a transcrição do genoma viral por meio de uma barreira formada por três nucleotídeos que o RdRp encontra após a incorporação do fármaco ao RNA em crescimento ⁵²⁻⁵⁶.

Os resultados do presente estudo, no entanto, apresentam uma perspectiva diferente da atuação do remdesivir, podendo seu mecanismo antiviral também estar relacionado a outras duas interações. Primeiro, pela inibição da replicação por interação com a proteína N. Pois, diferentemente do que foi relatado por Suravajhala ³⁹, que a energia de ligação de N com remdesivir seria de apenas -6.3kcal mol^{-1} , a energia de ligação mostrou-se baixa com todos os sítios de ligação testados, chegando $-8.24\text{kcal mol}^{-1}$.

Segundo, pelo bloqueio do receptor celular ao interagir com a proteína S, que apesar de interagir de maneira mais fraca com essa proteína individualmente, ao ser testada associada com seu receptor ECA-2, mostrou uma afinidade elevada, de -7.842 a $-9.421\text{kcal mol}^{-1}$, indo assim de acordo com o que foi encontrado na literatura cuja afinidade apresentou valores de -8.0 a $-12.3\text{kcal mol}^{-1}$ ^{41,57,58}, reforçando seu possível papel na inibição de diferentes etapas da replicação viral ^{59,60}.

Por esses motivos o remdesivir aparenta ter uma boa eficácia contra um amplo espectro viral, incluindo as coronaviroses SARS e MERS ⁵⁵, sugerindo assim uma possibilidade terapêutica que provavelmente melhore o tempo de recuperação dos pacientes para a epidemia por SARS-CoV-2 e outras possíveis coronaviroses futuras. Seu uso, todavia, deve ser feito com cautela, uma vez que foi observada uma pré-disposição ao desenvolvimento de bradicardias pelos pacientes que o utilizaram ⁶¹.

No que concerne a dexametasona, um corticoesteroide adrenal sintético de alta potência, esse tem demonstrado resultados positivos em relação a redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 em estado crítico ⁶²⁻⁶⁵. Seu mecanismo de ação envolve alterações no processo de transcrição de citocinas inflamatórias, inibição da infiltração leucocitária, redução do edema e supressão da resposta imune humoral, diminuindo assim a morte por hiperinflamação provocada pela Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo na COVID-19 ⁶⁵.

No entanto, os glicocorticoides geralmente são prejudiciais para doenças infecciosas, uma vez que esse bloqueio da inflamação também limita a capacidade do hospedeiro de restringir a

invasão viral, afora a susceptibilidade que os pacientes em uso desses fármacos ficam a infecções oportunistas. Esse paradoxo entre a dexametasona e o SARS-CoV-2 sugere possíveis mecanismos patológicos presentes nesse vírus que viabilizem a eficácia desse fármaco ⁶⁶.

Nos testes realizados, a dexametasona demonstrou energias de ligação moderadas em relação às proteínas S e E, convergindo com o achado prévio de -6.4kcal mol^{-1} e -7.2kcal mol^{-1} , respectivamente ⁶⁷. Uma peculiaridade apresentada por esse medicamento foi sua maior afinidade à proteína S quando esta não se encontra acoplada ao seu receptor ECA-2, contrariando os demais fármacos. Também apresentou uma baixa energia de ligação principalmente às proteínas N, conseqüentemente apresentando uma elevada afinidade. Ainda não é completamente compreendida a razão pela qual a proteína N se direciona para o nucléolo. Contudo, existem evidências que indicam um papel da proteína N para reserva de RNA ribossomal, a fim de direcionar seu uso para a tradução de seu RNA subgenômico, além de amenizar a resposta antiviral da célula hospedeira ^{13,68,69}. Essas alterações são feitas para promover a replicação viral intracelular, todavia, existe a possibilidade que essas ações acidentalmente modulem os receptores de glicocorticoides. Esse efeito provoca uma relativa insensibilidade aos mesmos, garantindo uma supressão da inflamação local sem inibir a imunidade antiviral do hospedeiro, contribuindo para o efeito terapêutico do uso desse fármaco ⁷⁰.

A proteína de envelope, a qual ainda apresenta pouca literatura disponível, demonstrou uma boa afinidade com a ivermectina, a azitromicina e remdesivir. A importância da proteína E na patogenia da COVID-19 reside na sua presença em todos os sete tipos de coronavírus humanos. Apesar disso, os únicos em que seu papel é bem estabelecido na virulência são o SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2, não coincidentemente os únicos tipos que podem provocar síndrome respiratória grave. É proposto que a proteína E interaja com um integrante do complexo de polaridade celular apical em células pulmonares, rompendo essa estrutura junto da estrutura vascular, o que pode acarretar em uma maior inflamação e disseminação viral local ¹². Especula-se que essa proteína na verdade atue como um canal iônico essencial na virulência do SARS-CoV-2, uma vez que em vírus nos quais fora abolida sua atividade houve infectividade reduzida ⁷¹.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que as proteínas estruturais apresentam um importante valor dentro da fisiopatologia do SARS-CoV-2 que poderiam ser melhor explorados como alvos terapêuticos. Apesar dos ensaios clínicos revelarem uma baixa utilidade prática no uso ivermectina e azitromicina, além da ainda controversa aplicação do remdesivir no tratamento para a COVID-19, explorar novas possibilidades de atuação destes dentro dessa patologia contribui para expandir os horizontes para pesquisas futuras.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aqui ao meu orientador, prof. Dr. G. G. C. de Carvalho.

REFERÊNCIAS

1. WHO; *COVID-19 weekly epidemiological update*; 2022.
2. Muhammed, Y.; Yusuf, A.; Pius, M.; Sani, B.; Usman, J.; Garba, M.; Sambo, M.; *Biosaf. Heal.* **2021**, [<https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2021.07.003>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34396086>.
3. Low, Z. Y.; Farouk, I. A.; Lal, S. K.; *Viruses* **2020**, *12*, [<https://doi.org/10.3390/V12091058>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32972027>.
4. Xu, J.; Zhao, S.; Teng, T.; Abdalla, A. E.; Zhu, W.; Xie, L.; Wang, Y.; Guo, X.; *Viruses* **2020**, *12*, [<https://doi.org/10.3390/V12020244>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32098422>.
5. Singh, S. P.; Pritam, M.; Pandey, B.; Yadav, T. P.; *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 275. [<https://doi.org/10.1002/jmv.26254>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617987>.
6. Samudrala, P. K.; Kumar, P.; Choudhary, K.; Thakur, N.; Wadekar, G. S.; Dayaramani, R.; Agrawal, M.; Alexander, A.; *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, 883, 1.

[<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>].

7. Kang, S.; Yang, M.; Hong, Z.; Zhang, L.; Huang, Z.; Chen, X.; He, S.; Zhou, Z.; Zhou, Z.; Chen, Q.; Yan, Y.; Zhang, C.; Shan, H.; Chen, S.; *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10*, 1228.

[<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009>].

8. Huang, Y.; Yang, C.; Xu, X. feng; Xu, W.; Liu, S. wen; *Acta Pharmacol. Sin.* **2020**, *41*, 1141. [<https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32747721>.

9. Guedes, I. A.; Costa, L. S. C.; dos Santos, K. B.; Karl, A. L. M.; Rocha, G. K.; Teixeira, I. M.; Galheigo, M. M.; Medeiros, V.; Krempser, E.; Custódio, F. L.; Barbosa, H. J. C.; Nicolás, M. F.; Dardenne, L. E.; *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1. [<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84700-0>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33692377>.

10. Fehr, A. R.; Perlman, S.; In *Coronaviruses: Methods and Protocols* New York, 2015.

11. Zeng, W.; Liu, G.; Ma, H.; Zhao, D.; Yang, Y.; Liu, M.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *527*, 618. [<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.136>].

12. Chai, J.; Cai, Y.; Pang, C.; Wang, L.; McSweeney, S.; Shanklin, J.; Liu, Q.; *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1. [<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23533-x>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34103506>.

13. Ye, Q.; West, A. M. V.; Silletti, S.; Corbett, K. D.; *Protein Sci.* **2020**, *29*, 1890.

[<https://doi.org/10.1002/pro.3909>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32654247>.

14. Johnson-Arbor, K.; *Clin. Toxicol. (Phila)*. **2022**, *60*, 571.

[<https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2043338>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35225114>.

15. Mastrangelo, E.; Pezzullo, M.; De burghgraeve, T.; Kaptein, S.; Pastorino, B.; Dallmeier, K.; De lamballerie, X.; Neyts, J.; Hanson, A. M.; Frick, D. N.; Bolognesi, M.; Milani, M.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1884. [<https://doi.org/10.1093/JAC/DKS147>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535622>.

16. Yip, T. F.; Selim, A. S. M.; Lian, I.; Lee, S. M. Y.; *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1547.

[<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01547>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042762>.

17. Wagstaff, K. M.; Sivakumaran, H.; Heaton, S. M.; Harrich, D.; Jans, D. A.; *Biochem. J.*

2012, *443*, 851. [<https://doi.org/10.1042/BJ20120150>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417684>.

18. Yang, S. N. Y.; Atkinson, S. C.; Wang, C.; Lee, A.; Bogoyevitch, M. A.; Borg, N. A.;

Jans, D. A.; *Antiviral Res.* **2020**, *177*, [<https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104760>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135219>.

19. Perišić, O.; *Biomolecules* **2020**, *10*, 1. [<https://doi.org/10.3390/BIOM10091346>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32967116>.

20. Saha, J. K.; Raihan, M. J.; *Struct. Chem.* **2021**, *32*, 1. [[https://doi.org/10.1007/S11224-](https://doi.org/10.1007/S11224-021-01776-0)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33867777>.

21. Low, Z. Y.; Yip, A. J. W.; Lal, S. K.; *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.* **2022**, *1868*,

166294. [<https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2021.166294>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34687900>.

22. Wehbe, Z.; Wehbe, M.; Iratni, R.; Pintus, G.; Zaraket, H.; Yassine, H. M.; Eid, A. H.;

Front. Immunol. **2021**, *12*, 1. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663586>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33859652>.

23. Azam, F.; Taban, I. M.; Eid, E. E. M.; Iqbal, M.; Alam, O.; Khan, S.; Mahmood, D.;

Anwar, M. J.; Khalilullah, H.; Khan, M. U.; *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, *40*, 1.

[<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1841028>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33131430>.

24. Kaur, H.; Shekhar, N.; Sharma, S.; Sarma, P.; Prakash, A.; Medhi, B.; *Pharmacol.*

Reports **2021**, 73, 1. [<https://doi.org/10.1007/S43440-020-00195-Y>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33389725>.

25. Caly, L.; Druce, J. D.; Catton, M. G.; Jans, D. A.; Wagstaff, K. M.; *Antiviral Res.* **2020**, 178, [<https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104787>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>.

26. Kinobe, R. T.; Owens, L.; *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2021**, 35, 260.

[<https://doi.org/10.1111/FCP.12644>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33427370>.

27. Popp, M.; Stegemann, M.; Metzendorf, M. I.; Kranke, P.; Meybohm, P.; Skoetz, N.; Weibel, S.; *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, 2021, CD015017.

[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34318930>.

28. Khoshnood, S.; Shirani, M.; Dalir, A.; Moradi, M.; **2020**.

29. Oliver, M. E.; Hinks, T. S. C.; *Rev. Med. Virol.* **2021**, 31, 1.

[<https://doi.org/10.1002/rmv.2163>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32969125>.

30. Sun, W.; He, S.; Martínez-Romero, C.; Kouznetsova, J.; Tawa, G.; Xu, M.; Shinn, P.; Fisher, E.; Long, Y.; Motabar, O.; Yang, S.; Sanderson, P. E.; Williamson, P. R.; García-Sastre, A.; Qiu, X.; Zheng, W.; *Antiviral Res.* **2017**, 137, 165.

[<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.017>].

31. Du, X.; Zuo, X.; Meng, F.; Wu, F.; Zhao, X.; Li, C.; Cheng, G.; Qin, F. X. F.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, 522, 862. [<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.065>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31806372>.

32. Li, C.; Zu, S.; Deng, Y.-Q.; Li, D.; Parvatiyar, K.; Quanquin, N.; Shang, J.; Sun, N.; Su, J.; Liu, Z.; Wang, M.; Aliyari, S. R.; Li, X.-F.; Wu, A.; Ma, F.; Shi, Y.; Nielsen-Saines, K.; Jung, J. U.; Qin, F. X.-F.; Qin, C.-F.; Cheng, G.; *Antimicrob Agents Chemother* **2019**, 63, e00394.

33. Savidis, G.; Perreira, J. M.; Portmann, J. M.; Meraner, P.; Guo, Z.; Green, S.; Brass, A. L.; *Cell Rep.* **2016**, *15*, 2323. [<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.074>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268505>.
34. Bosseboeuf, E.; Aubry, M.; Nhan, T.; de Pina, J. J.; Rolain, J. M.; Raoult, D.; Musso, D.; *J. Antivir. Antiretrovir.* **2018**, *10*, [<https://doi.org/10.4172/1948-5964.1000173>].
35. Zeng, S.; Meng, X.; Huang, Q.; Lei, N.; Zeng, L.; Jiang, X.; Guo, X.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2019**, *53*, 362. [<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.12.009>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599241>.
36. Ling, K. M.; Hillas, J.; Lavender, M. A.; Wrobel, J. P.; Musk, M.; Stick, S. M.; Kicic, A.; *Respirology* **2019**, *24*, 1212. [<https://doi.org/10.1111/resp.13550>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30989728>.
37. Gielen, V.; Johnston, S. L.; Edwards, M. R.; *Eur. Respir. J.* **2010**, *36*, 646.
[<https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150207>.
38. Schögler, A.; Kopf, B. S.; Edwards, M. R.; Johnston, S. L.; Casaulta, C.; Kieninger, E.; Jung, A.; Moeller, A.; Geiser, T.; Regamey, N.; Alves, M. P.; *Eur. Respir. J.* **2015**, *45*, 428.
[<https://doi.org/10.1183/09031936.00102014>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359346>.
39. Suravajhala, R.; Parashar, A.; Choudhir, G.; Kumar, A.; Malik, B.; Nagaraj, V. A.; Padmanaban, G.; Polavarapu, R.; Suravajhala, P.; Kishor, P. B. K.; *Netw. Model. Anal. Heal. Informatics Bioinforma.* **2021**, *10*, 44. [<https://doi.org/10.1007/S13721-021-00312-8>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34131556>.
40. Braz, H. L. B.; Alison, J.; Silveira, D. M.; Diogo, A.; Elisabete, M.; Moraes, A. De; Odorico, M.; Filho, D. M.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*,.
41. Adeoye, A. O.; Oso, B. J.; Olaoye, I. F.; Tijjani, H.; Adebayo, A. I.; *J. Biomol. Struct.*

Dyn. **2020**, 1. [<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1765876>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375574>.

42. Khezri, M. R.; Zolbanin, N. M.; Ghasemnejad-berenji, M.; Jafari, R.; *Eur. J. Pharmacol.*

2021, 905, [<https://doi.org/10.1016/J.EJPBAR.2021.174191>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34015317>.

43. Venditto, V. J.; Haydar, D.; Abdel-Latif, A.; Gensel, J. C.; Anstead, M. I.; Pitts, M. G.;

Creameans, J.; Kopper, T. J.; Peng, C.; Feola, D. J.; *Front. Immunol.* **2021**, 12, 1.

[<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574425>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33643308>.

44. Nujić, K.; Banjanac, M.; Munić, V.; Polančec, D.; Eraković Haber, V.; *Cell. Immunol.*

2012, 279, 78. [<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.09.007>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099154>.

45. Eerike, M.; Raj, G. M.; Priyadarshini, R.; Ravi, G.; Bisoi, D.; Konda, V. G. R.; *Infect.*

Disord. Drug Targets **2022**, 22, [<https://doi.org/10.2174/1871526522666220119114035>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35043770>.

46. Buonfrate, D.; Chesini, F.; Martini, D.; Roncaglioni, M. C.; Ojeda Fernandez, M. L.;

Alvisi, M. F.; De Simone, I.; Rulli, E.; Nobili, A.; Casalini, G.; Antinori, S.; Gobbi, M.;

Campoli, C.; Deiana, M.; Pomari, E.; Lunardi, G.; Tessari, R.; Bisoffi, Z.; *Int. J. Antimicrob.*

Agents **2022**, 59, 106516. [<https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2021.106516>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34999239>.

47. Ayerbe, L.; Risco-Risco, C.; Forgnone, I.; Pérez-Piñar, M.; Ayis, S.; *J. Antimicrob.*

Chemother. **2022**, 77, 303. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkab404>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34791330>.

48. Diaz-Arocutipá, C.; Brañez-Condorena, A.; Hernandez, A. V.; *Pharmacoepidemiol. Drug*

Saf. **2021**, 30, 694. [<https://doi.org/10.1002/pds.5234>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33772933>.

49. Li, W.; Luo, X.; Poetsch, M. S.; Oertel, R.; Nichani, K.; Schneider, M.; Strano, A.; Hasse, M.; Steiner, R. P.; Cyganek, L.; Hettwer, K.; Uhlig, S.; Simon, K.; Guan, K.; Schubert, M.; *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 1. [<https://doi.org/10.3390/ph15020220>].

50. Zhu, X.; Wang, Y.; Xiao, Y.; Gao, Q.; Gao, L.; Zhang, W.; Xin, X.; Chen, K.; Srivastava, U.; Ginjupalli, V. K. M.; Cupelli, M.; Lazzerini, P. E.; Capecchi, P. L.; Chen, L.; Boutjdir, M.; *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 1. [<https://doi.org/10.1038/s41598-022-04852-5>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35058480>.

51. Kaka, A. S.; MacDonald, R.; Linskens, E. J.; Langsetmo, L.; Vela, K.; Duan-Porter, W.; Wilt, T. J.; *Ann. Intern. Med.* **2022**, [<https://doi.org/10.7326/M21-4784>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35226522>.

52. Kokic, G.; Hillen, H. S.; Tegunov, D.; Dienemann, C.; Seitz, F.; Schmitzova, J.; Farnung, L.; Siewert, A.; Höbartner, C.; Cramer, P.; *Nat. Commun.* **2021**, *12*, [<https://doi.org/10.1038/S41467-020-20542-0>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33436624>.

53. Gordon, C. J.; Tchesnokov, E. P.; Woolner, E.; Perry, J. K.; Feng, J. Y.; Porter, D. P.; Götte, M.; *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 6785. [<https://doi.org/10.1074/JBC.RA120.013679>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284326>.

54. Yin, W.; Mao, C.; Luan, X.; Shen, D. D.; Shen, Q.; Su, H.; Wang, X.; Zhou, F.; Zhao, W.; Gao, M.; Chang, S.; Xie, Y. C.; Tian, G.; Jiang, H. W.; Tao, S. C.; Shen, J.; Jiang, Y.; Jiang, H.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhang, Y.; Xu, H. E.; *Science* **2020**, *368*, 1499.

[<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABC1560>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32358203>.

55. Yousefi, H.; Mashouri, L.; Okpechi, S. C.; Alahari, N.; Alahari, S. K.; *Biochem. Pharmacol.* **2021**, *183*, 114296. [<https://doi.org/10.1016/J.BCP.2020.114296>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33191206>.

56. Uzunova, K.; Filipova, E.; Pavlova, V.; Vekov, T.; *Biomed. Pharmacother.* **2020**, *131*,
[<https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110668>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32861965>.

57. Bhattacharya, K.; Bordoloi, R.; Chanu, N. R.; Kalita, R.; Sahariah, B. J.; Bhattacharjee, A.; *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **2022**, *20*, 43. [<https://doi.org/10.1186/S43141-022-00314-7>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35262828>.

58. Isaac-Lam, M. F.; *Silico Pharmacol.* **2021**, *9*, 55. [<https://doi.org/10.1007/S40203-021-00114-W>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34631362>.

59. Eweas, A. F.; Alhossary, A. A.; Abdel-Moneim, A. S.; *Front. Microbiol.* **2021**, *11*,
[<https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.592908>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33746908>.

60. Liang, C.; Tian, L.; Liu, Y.; Hui, N.; Qiao, G.; Li, H.; Shi, Z.; Tang, Y.; Zhang, D.; Xie, X.; Zhao, X.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112527.

[<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112527>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32563812>.

61. ADAMO, G.; AMATA, M.; CANNIZZARO, N.; CHESSARI, C.; SAPIENZA, G. M.; CAPIZZI, G. M.; BATTAGLIA, S.; BENFANTE, A.; SCICHILONE, N.; *Minerva Med.*

2022, [<https://doi.org/10.23736/S0026-4806.22.08035-1>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35332758>.

62. Chan, K.; Sharif, S.; Rochwerg, B.; *CJEM* **2021**, *23*, 159.

[<https://doi.org/10.1007/S43678-020-00033-3>]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33534117>.

63. Recovery Group, C.; *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693.

[<https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021436>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.

64. Ricciotti, E.; Laudanski, K.; FitzGerald, G. A.; *Adv. Biol. Regul.* **2021**, *81*, 100818.
[<https://doi.org/10.1016/J.JBIOR.2021.100818>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34303107>.
65. Vohra, M.; Sharma, A. R.; Satyamoorthy, K.; Rai, P. S.; *Per. Med.* **2021**, *18*, 389.
[<https://doi.org/10.2217/PME-2020-0183>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34086487>.
66. Timmermans, S.; Souffriau, J.; Libert, C.; *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 1545.
[<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01545>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31333672>.
67. Marciniec, K.; Beberok, A.; Boryczka, S.; Wrześniok, D.; *Pharmacol. Reports* **2021**, *73*,
1765. [<https://doi.org/10.1007/S43440-021-00282-8>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34052981>.
68. Götz, V.; Magar, L.; Dornfeld, D.; Giese, S.; Pohlmann, A.; Höper, D.; Kong, B. W.;
Jans, D. A.; Beer, M.; Haller, O.; Schwemmle, M.; *Sci. Rep.* **2016**, *6*,
[<https://doi.org/10.1038/SREP23138>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26988202>.
69. Wurm, T.; Chen, H.; Hodgson, T.; Britton, P.; Brooks, G.; Hiscox, J. A.; *J. Virol.* **2001**,
75, 9345. [<https://doi.org/10.1128/JVI.75.19.9345-9356.2001>]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533198>.
70. Kino, T.; Burd, I.; Segars, J. H.; *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*,
[<https://doi.org/10.3390/IJMS22136764>] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34201797>.
71. Tomar, P. P. S.; Arkin, I. T.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *530*, 10.
[<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.206>].

ANEXO I – NORMAS DE SUBMISSÃO

1. GERAL

Serão considerados para publicação na Revista Química Nova manuscritos em Português, Inglês e Espanhol, que cubram as áreas tradicionais da Química bem como artigos sobre Ensino de Química, História da Química, Política Científica, etc, além de artigos de áreas afins, desde que tenham acentuado conteúdo químico (clique [aqui](#) para acessar as normas de restrição). Os trabalhos devem se encaixar dentro de uma das modalidades abaixo:

Artigos Originais: refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos sobre Educação: trabalhos de pesquisas relacionadas ao ensino de graduação em Química e divulgação de experiências inovadoras no ensino de graduação e pós-graduação. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, e outros elementos.

Notas Técnicas: trabalhos de comunicação de métodos, técnicas, aparelhagens ou acessórios desenvolvidos no laboratório de origem do autor do manuscrito, desde que apresentem acentuado conteúdo químico. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, etc.

Assuntos Gerais: abordagem de assuntos de interesse geral dos químicos, tais como política científica, programas de graduação e pós-graduação, história da química, etc. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos de Revisão: destinados à apresentação do progresso em uma área específica de Química, com o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Para submeter um artigo de Revisão, é imprescindível que o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação na referida área. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter à editoria, para quimicanova@sbq.org.br, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho e lista de publicações do autor na área em que pretende publicar. O material será analisado pelos Editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas de QN, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O aceite da submissão garante a publicação do manuscrito, que passará pelo processo formal de avaliação equivalente ao das outras modalidades.

2. ANTES DA SUBMISSÃO

2.1 Direitos autorais

Ao submeter um manuscrito à revista Química Nova, assume-se que ele não foi publicado previamente, que não está sob processo de avaliação por outra entidade e que não será publicado simultaneamente em outro veículo de divulgação, no mesmo formato, sem a permissão por escrito dos Editores. Além disso, subentende-se que o autor responsável pela submissão tem o consentimento de todos os outros autores. Os autores também concordam que os direitos autorais do manuscrito serão transferidos para a Sociedade Brasileira de Química (SBQ), caso o manuscrito seja aceito para publicação. Manuscritos aceitos e ilustrações se tornarão propriedades da SBQ.

2.2 Organização do manuscrito

Os manuscritos deverão apresentar clareza e concisão. A seção *Introdução* deverá identificar de forma clara e breve, utilizando-se de referências relevantes, a natureza do problema sob investigação e o conhecimento prévio a respeito dele. Revisões extensas da literatura não serão aceitas.

A seção *Parte Experimental* pode preceder ou vir após a seção *Resultados e Discussão*, mas devem ser necessariamente separadas. A seção *Conclusões*, que resumirá brevemente as principais conclusões do trabalho, deverá ser disposta logo após a seção *Resultados e Discussão*.

A parte experimental do manuscrito deve descrever os experimentos de maneira suficientemente detalhada para que outros pesquisadores possam reproduzi-los. O grau de pureza dos materiais utilizados deve ser fornecido, bem como todas as quantidades utilizadas. A descrição de procedimentos já estabelecidos não é necessária. A instrumentação utilizada só deve ser descrita caso não seja padrão. Deve-se referir a instrumentos disponíveis comercialmente a partir de suas marcas e modelos.

Todos os compostos novos devem ser completamente caracterizados, incluindo dados espectroscópicos e análises elementares. Espectros de massas de alta resolução poderão substituir análises elementares caso sejam acompanhados de provas inquestionáveis da pureza da amostra (pontos de fusão, cópias dos espectros RMN, etc.). Para compostos sintetizados em formas enantiomericamente puras ou enantiomericamente enriquecidas, sua rotação específica deverá ser fornecida. Nos casos em que o excesso enantiomérico for determinado por técnicas

cromatográficas e/ou espectroscópicas, as cópias dos cromatogramas e/ou espectros devem ser incluídas no Material Suplementar (ver seção *Material Suplementar*).

Muitas publicações de Química Teórica e/ou Computacional utilizam rotinas baseadas em métodos bem documentados, sejam semi-empíricos ou *ab initio*. Neste caso é suficiente citar a variante utilizada, referindo-se a publicações importantes nas quais os métodos foram desenvolvidos, e o programa de computador utilizado, indicando brevemente as modificações realizadas pelo autor.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de permissões para reprodução de gráficos e imagens retiradas de outros periódicos. Essas permissões para reprodução devem ser enviadas no momento da submissão, juntamente com os outros arquivos do manuscrito. A reprodução deve também ser informada nas respectivas legendas.

Os Editores poderão solicitar a revisão do idioma do manuscrito em qualquer etapa do processo de avaliação do manuscrito. Neste caso, os autores deverão apresentar um certificado de revisão por empresa/profissional especializado, que deve ser submetido pela plataforma ScholarOne no momento da submissão da versão revisada do manuscrito.

2.3 Preparo dos manuscritos

Geral

Deve-se utilizar a fonte Times New Roman, tamanho de 12 pt e cor preta. O espaçamento entre linhas deve ser de 1,5x. As páginas devem ser numeradas consecutivamente, no canto inferior direito. As linhas e os títulos e subtítulos das seções não devem ser numerados. Os títulos das seções devem ser escritos em negrito e caixa alta, os subtítulos apenas em negrito e os subsubtítulos apenas em itálico.

O Material Suplementar deve ser o último elemento do manuscrito, e deve conter informações relevantes e complementares àquelas já apresentadas no manuscrito (ver seção *Material Suplementar*).

Detalhes

A primeira página deverá conter o *graphical abstract* (ver seção *Graphical Abstract*), título do trabalho, em negrito e caixa alta, nome dos autores em negrito e endereço. Se o endereço onde o trabalho foi conduzido é diferente do endereço atual de qualquer um dos autores, uma nota de rodapé indicando a posição atual pode ser incluída. Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão ser listados em sequência e indicados utilizando-se letras sequenciais.

Um exemplo:

José A. Benício^a, Maria C. Cavalcante^b e João D. de Almeida^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá - PR, Brasil

^bDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo - SP, Brasil

*e-mail: jalmeida@dq.uem.br

Como mostra o exemplo, o autor para correspondência deverá ser indicado com asterisco (*) e seu e-mail colocado logo abaixo dos endereços. A menor unidade do endereço deve ser o departamento. Em seguida devem ser indicados a faculdade/instituto, a universidade, o CEP, a cidade, o estado e o país. Laboratórios, programas de pós-graduação e cursos não devem ser incluídos no endereço. A segunda página deverá conter o título e o resumo do trabalho, ambos em inglês, com no máximo 200 (duzentas) palavras, e a indicação de 3 a 5 palavras-chave (keywords), também em inglês. O texto deve se iniciar a partir da terceira página do manuscrito. Ao longo do texto, o autor deve se atentar às seguintes regras:

- Palavras em língua estrangeira (inglês, francês, latim, etc.) deverão ser escritas em itálico.
- Nomes científicos de espécies devem ser escritos em itálico, com a primeira letra do nome em caixa alta.

Alguns exemplos:

... os experimentos foram realizados *in situ*;
A bactéria *Escherichia coli*...

O tratamento dos dados foi realizado a partir do *software* Origin;

- Todas as unidades devem ser separadas dos valores por um espaço simples (inclusive o grau Celsius). A mesma

regra é válida para o caso de unidades em sequência.

Alguns exemplos:

10 °C;
15 mg L⁻¹ (evitar mg/L);
10 m s⁻² (evitar m/s²);

Atenção: Toda a nomenclatura utilizada deverá ser consistente, clara e de acordo com as regras estabelecidas por entidades apropriadas, como IUPAC, *International Union of Biochemistry, Abstracts Service, Nomenclature Committee*

of the American Chemical Society, entre outras. Símbolos e unidades deverao seguir as recomendações da IUPAC. Os autores devem evitar o uso de unidades que nao fazem parte do SI.

Normas para elementos gráficos e tabelas

Gráficos e Figuras: textos, nomes dos eixos e quaisquer outros elementos textuais que acompanham os elementos gráficos devem ser consistentes ao longo de todo o trabalho em relação à fonte, ao tamanho da fonte, ao espaçamento e à cor. Para elementos gerados por computador, deve-se evitar planos de fundo ou sombreamento.

Fórmulas estruturais e equações químicas: todas as estruturas químicas ou equações devem ser escritas utilizando a mesma fonte ao longo do manuscrito.

Equações: as equações devem ser escritas utilizando-se um editor de equações (MathType, Equation, entre outros) e devem ser numeradas sequencialmente ao longo do manuscrito.

Fotografias: As fotografias devem apresentar contraste e nao devem ser montagens. Caso haja necessidade de uma escala, ela deve ser desenhada sobre a figura e nao abaixo. Nao serao aceitas fotografias de equipamentos comerciais.

Tabelas: as tabelas devem ser formatadas de modo a fornecer informações diretas ao leitor. Sombreamentos e negritos devem ser evitados. Qualquer informação extra deve vir abaixo da tabela, na forma de nota de rodapé, utilizando-se as letras a, b, c e assim por diante.

Graphical abstract (em inglês): O *graphical abstract* deve resumir o conteúdo do trabalho de forma concisa e dedicada a capturar a atenção de um público amplo. O autor deve apresentar uma figura nova, usando como parâmetro uma estrutura chave, uma reação, uma equação, um conceito, um gráfico, um teorema, entre outras possibilidades. Recomenda-se que seja de caráter artístico e possua cores diversas. Nao serao aceitas fotos de equipamentos comerciais.

Atenção: a imagem deve possuir alta resolução (em formato .tiff, .jpg ou qualquer outro de ampla utilização que possa ser editado) e tamanho de 4 cm de altura por 8 cm de largura [**os elementos textuais devem ser legíveis nessas dimensoes**]. Junto com o *graphical abstract*, o autor deverá enviar um texto explicativo em inglês (em arquivo .txt, .rtf ou .doc) de, no máximo, 3 linhas.

Normas para citações e lista de referências

Os usuários do Mendeley podem baixar o gestor de referência bibliográfica usando o seguinte link: <https://csl.mendeley.com/styles/471115691/sbq-qn>.

Para maiores informações sobre o Mendeley [clique aqui](#)

Os elementos gráficos e as tabelas devem ser numeradas e citadas no texto, utilizando-se a primeira letra em caixa alta. Nao se deve abreviar as citações.

Alguns exemplos:

... como pode ser verificado na Tabela 1.
A Figura 3 mostra o sistema utilizado...

(Tab. 1, Fig. 1 e quaisquer outras abreviações dos títulos dos elementos nao devem ser utilizadas)

As citações de referências devem ser feitas de forma consecutiva, na forma numérica sobrescrita (sem parênteses ou colchetes), sempre após a pontuação, quando houver. Citações de duas ou mais referências devem ser separadas por vírgulas. Citações de três ou mais referências consecutivas devem ser agrupadas, utilizando-se o hífen (-). Nao utilizar espaços entre as citações ou entre a citação e o caractere sobre o qual está posicionada.

A Química Nova nao publica notas de rodapé. Quaisquer notas do autor devem ser incluídas na lista de referências e, no texto, devem seguir o mesmo padrão das citações, mantendo inclusive a sequência numérica.

Alguns exemplos:

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura.^{3,7,8}
Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,⁹⁻¹² bem como das propriedades dos materiais empregados.¹³
salicilato de sódio,¹⁻³

Nishide *et al.*⁴
... pela redução do ácido crômico,^{4-8,12}

(Três ou mais referências consecutivas devem ser citadas utilizando-se o hífen)

Na seção Referências, as abreviações dos títulos de periódicos devem estar de acordo com as definidas no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://cassi.cas.org>). Caso o periódico nao esteja listado no CASSI, o título deve ser escrito por extenso.

As normas da QN para a citação de referências devem ser rigorosamente seguidas.

Ex:

Silva, A. C.; Souza, B.; Pereira, C. F.; *Abreviação do Periódico ANO*, Volume, Página inicial . [DOI URL]

Artigo:

1. Montagner, C. C.; Dias, M. A.; Paiva, E. M.; Vidal, C.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 1328. [<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170791>]

Artigos compostos:

É recomendado o uso de referências compostas na medida do possível, em lugar de uma lista de referências individuais. O estilo das referências compostas é o seguinte:

2- Knapp, R. R.; Tona, V.; Okada, T.; Sarpong, R.; Garg, N. K.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8430 [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03052>]; Adamo, C. B.; Junger, A. S.; Jesus, D. P.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 1360 [<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170782>]; Kefeni, K. K.; Mamba, B. B.; *Sustainable Mater. Technol.* **2020**, *23*, 140 [<https://doi.org/10.1016/j.susmat.2019.e00140>].

Artigo de uma revista de difícil acesso

Deve-se citar o número de Chemical Abstract

3. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708. (CA 85:78051s).

Artigo com número de DOI, mas sem a referência completa:

4. Valderrama, L.; Demczuk Jr., B; Valderrama, P; Carasek, E.; *J. Braz. Chem. Soc.*, DOI [http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20210153].

Patentes -

Na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses:

5. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokyo Koho* **79 73,771 1979**. (CA 91:P193174v)

6. Kadin, S.B.; *US pat.* **4,730,004 1988**. (CA 110:P23729y)

7. Dias, L. C.; Fernandes, A. M. A. P. PI 9903436-0 B1, **2011**

Livro com editor(es):

8. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.

Livro sem editor(es):

9. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

Programas de computação (Softwares):

10. Rasband, W.; *ImageJ*, 2.0.0-rc-3; National Institutes of Health, USA, 2014.

11. Santa-Cruz, P. A.; Teles, F. S.; *Spectra Lux Software v.2.0 Beta*; Ponto Quântico Nanodispositivos/RENAMI, Brasil, 2003.

12. **Matlab®, version 7b**; The MathWorks Inc.; Natick, MA, USA, 2007.

Teses e dissertações:

13. Bannwart, G. C. M.; Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2006.

Material apresentado em Congressos:

14. Tordato, A. A.; Machado, L. H.; Milagre, C. D. F.; *Resumos da 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Foz do Iguaçu, Brasil, 2018.

Páginas de Internet:

15. <http://www.sbq.org.br/qn>, acessada em Novembro 2021.

Material não publicado:

No caso de material **aceito** para a publicação o DOI deve ser providenciado pelos autores

16. Pliego, J. R.; *Quim. Nova*, no prelo, DOI [10.21577/0100-4042.20170824](https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170824)

Para material submetido, mas ainda não aceito: Silva, M. A.; *Quim. Nova*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Silva, M. A.; trabalho não publicado ou Silva, M. A., comunicação pessoal. Os resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

P.S.: os títulos dos periódicos devem ser abreviados. Antes da submissão do trabalho, por favor, confira se as abreviaturas estão corretas no website: <http://cassi.cas.org>. Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada com a ferramenta CASSI, deve-se citar o título completo.

Se a referência for livro, lembre-se de que é necessário indicar editora, cidade e ano de publicação.

Manuscritos contendo RMN, IV, espectros de massas, etc.

Sempre que um composto é sintetizado ou identificado (novo ou conhecido previamente), é obrigatório o envio de todos os dados espectrais (dados e espectros) como Material Suplementar (ver seção Material Suplementar) no momento da submissão do manuscrito.

Material Suplementar

Esta modalidade foi criada para que o texto principal seja objetivo e contenha o número estritamente necessário de Figuras e Tabelas.

O conteúdo do Material Suplementar (MS) deverá ser colocado no final do trabalho, após a seção REFERENCIAS. Quando houver MS, deve ser criada uma seção MATERIAL SUPLEMENTAR, logo após a seção CONCLUSAO, com a descrição de seu conteúdo. O texto deve também indicar o acesso livre ao MS a partir do website da revista Química Nova (<http://quimicanova.sbq.org.br/>).

Elementos gráficos e Tabelas do Material Suplementar devem ser numeradas sequencialmente, com a letra S após a numeração. Ex: Figura 1S, Tabela 4S, etc.

Apesar de complementar a informação do manuscrito, o MS deve ser um documento completo. Caso sejam usadas referências, elas devem ser listadas ao final do próprio MS e numeradas na forma 1S, 2S, ...

Os Editores poderao solicitar aos autores, em qualquer fase da tramitação, a separação de Material Suplementar.

3. DURANTE A SUBMISSAO

A QN oferece aos autores apenas submissao on line.

Todos os autores devem ter seus nomes introduzidos na plataforma, portanto, durante a submissao, preencha os campos necessários informando o endereço de e-mails dos coautores.

Na plataforma ScholarOne-QN é necessário fazer o *upload*, SEPARADAMENTE, dos seguintes materiais:

1. *Main document* (full.doc), incluindo todas as figuras, tabelas e respectivas legendas, as quais devem ser inseridas após a primeira citação. Esse arquivo deve ser feito utilizando, necessariamente, o

modelodisponível para *download*. No caso do manuscrito conter Material Suplementar, esse deve ser adicionado no final do *main document*.

2. Todos os arquivos originais de figuras, incluindo o *graphical abstract*, em jpg, tiff, opj, xls, cdx, etc. Por exemplo, se o manuscrito contiver 6 figuras, é necessário fazer o upload dos 6 arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.) e também o *main document* com as figuras inclusas.

Observação:

- No caso da figura ser um arquivo de imagem, esse precisa ter alta resolução (mínimo de 300 dpi);
- Por favor, não envie as figuras inseridas num arquivo .doc, envie todos os arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.). Isso irá acelerar a avaliação de seu manuscrito e o processo de publicação, no caso de o manuscrito ser aceito.

Atenção: apesar de a versão online da revista ser colorida, as impressões são feitas em preto e branco (exceto pelos *graphical abstracts*). Ao produzir as figuras, os autores devem ter em mente que estas serão convertidas no momento da impressão, evitando assim possível perda de informações baseadas unicamente nas cores.

3. Um único arquivo .doc ou .docx contendo todas as tabelas;
4. Arquivos originais das figuras do Material Suplementar.

A Editoria de QN reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos, de modo a adequá-los às normas da revista ou tornar seu estilo mais claro, respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho. Qualquer que seja a natureza do manuscrito submetido, ele deve ser original em nível de metodologia, informação, interpretação ou crítica. A qualificação do trabalho poderá ser atestada por consultor(es) ad hoc, indicados pela Editoria.