



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

ALEX OLIVEIRA MARQUES

**POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Mentha arvensis* NA INIBIÇÃO
DAS PROTEÍNAS DE ENTRADA CELULAR DO SARS-COV-2: um estudo
computacional.**

São Bernardo – MA

2025

ALEX OLIVEIRA MARQUES

**POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Mentha arvensis* NA INIBIÇÃO
DAS PROTEINAS 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 de São Bernardo, como
um dos requisitos para obtenção do título de
Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha

São Bernardo – MA

2025

ALEX OLIVEIRA MARQUES

**POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Mentha arvensis* 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 de São Bernardo, como um dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha (orientador)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. (Examinadora)
Prof. Dr. Maria Alves Fontenele
Universidade Federal do Maranhão- UFMA

Prof. (Examinadora)
Prof. Ma. Tina Charlie Bezerra Santos -UFMA
Universidade Federal do Maranhão- UFMA

FICHA CATALOGRAFICA

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

Oliveira Marques, Alex.

POTENCIAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Mentha arvensis*
NA INIBIÇÃO DAS PROTEÍNAS DE ENTRADA CELULAR DO SARS-COV-
2: um estudo computacional / Alex Oliveira Marques. -
2025.

40 f.

Orientador(a): Jefferson Almeida Rocha.
Curso de Ciências Naturais - Química, Universidade
Federal do Maranhão, São Bernardo -ma, 2025.

1. Coronavirus. 2. *Mentha Arvensis*. 3.
Bioinformática. I. Almeida Rocha, Jefferson. II. Título.

À minha amada Tia Maria Goretti (in memoriam), que nos deixou enquanto este sonho ainda se construía, mas cuja presença continua viva em cada passo que dou. Você foi e sempre será um símbolo de fé, coragem e ternura. Dedico este trabalho a você, como um tributo sincero ao amor, à proteção e à sabedoria que me ensinou com gestos simples e palavras cheias de alma. Mesmo não estando aqui fisicamente, sua luz segue guiando meu caminho e acolhendo meu coração nas lembranças mais bonitas.

AGRADECIMENTOS

A caminhada até aqui não foi simples, e chegar à conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso representa muito mais do que o fim de uma etapa: é a materialização de um sonho construído com esforço, renúncias, noites mal dormidas, aprendizados e superações. Nada disso teria sido possível sem a presença e o apoio de pessoas especiais, que contribuíram direta ou indiretamente para que esse momento se tornasse realidade.

Agradeço, antes de tudo, a Deus, por me conceder forças nos momentos de cansaço, sabedoria nos momentos de dúvida e serenidade diante das dificuldades. Foi Ele quem guiou meus passos com fé e me ensinou que a persistência e o esforço contínuo são capazes de transformar obstáculos em conquistas. Sem Sua presença, nada seria possível. Reconheço que a jornada acadêmica é repleta de desafios, mas quando temos pessoas verdadeiras ao nosso lado, a caminhada se torna mais leve e significativa. Sou profundamente grato às amizades que construí ao longo desses quatro anos, pessoas que se tornaram parte essencial da minha vida e que levarei sempre comigo.

Aos meus amigos que estiveram comigo desde os primeiros períodos da graduação Franceline, Marcelo, Keyth, Luís Felipe e Valter, meu muito obrigado por cada momento compartilhado, pelas risadas, pelo apoio mútuo e pela força que um deu ao outro nas fases mais difíceis. Nosso grupo de estudos foi mais que um espaço de aprendizagem: foi um refúgio de companheirismo e crescimento pessoal. Aos integrantes do grupo de pesquisa QUIMEBIO, minha eterna gratidão por cada orientação, incentivo e troca de conhecimento. Agradeço especialmente a Sabrina, Maycon, Cássio, Hellen, Sara, e a todos os demais colegas que estiveram presentes nessa fase, contribuindo com dedicação e parceria em cada projeto e desafio.

E, por fim, reforço minha sincera gratidão ao grupo de pesquisa QUIMEBIO, que foi um divisor de águas na minha trajetória acadêmica. Mais do que um espaço científico, foi um ambiente onde me redescobri como estudante, onde fui instigado a acreditar em meu potencial, a sonhar alto e a vislumbrar uma carreira que vá além da graduação. Participar do grupo me permitiu crescer profissionalmente e, principalmente, como ser humano. Carregarei para sempre os aprendizados vividos nesse ambiente tão enriquecedor. Este trabalho representa um marco importante na minha vida, mas ele não é um ponto final é apenas o começo de uma nova fase. Que os próximos passos sejam tão desafiadores quanto gratificantes, e que eu possa retribuir, com dedicação e responsabilidade, tudo aquilo que recebi ao longo dessa caminhada.

RESUMO

O coronavírus é um vírus envelopados da família dos Coronaviridae e com um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo. Com o aumento do número de pacientes infectados em todo o mundo, a COVID-19 levou a OMS a declarar um estado de emergência de saúde global para coordenar os esforços científicos e médicos e desenvolver rapidamente uma cura para os pacientes. Ainda não há medicamentos total eficaz contra o novo coronavírus, sendo os produtos naturais promissores como fonte de novas moléculas que possam ter ação farmacológica contra a COVID-19. Embora atualmente existem vacinas e tratamentos aprovados que auxiliam no controle da COVID-19, ainda há a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. Nesse contexto, os produtos naturais continuam sendo fontes promissoras de novas moléculas com potencial farmacológico contra o SARS-CoV-2. Entre esses produtos naturais, destaca-se a (*Mentha arvensis*). A biologia computacional oferece novas possibilidades para o desenvolvimento de fármacos, por meio de simulações que reduzem o uso de solventes e reagentes em testes laboratoriais. O objetivo deste projeto é identificar medicamentos candidatos contra esse vírus e utilizaremos um estudo computacional por docagem molecular para rastrear os compostos químicos presentes em *Mentha arvensis* que possam funcionar como inibidores da proteína Spike da COVID-19. A geometria do complexo foi calculada usando o programa Gaussian 09, as docagens foram realizadas utilizando o programa Autodock Tools, foi usado o LigPlus na obtenção aminoácidos, Gaussview 5.0.8 será utilizado para obter modelos estruturais em 3D. Avaliaremos o perfil de toxicidade das moléculas mais relevantes selecionadas no estudo pós docagem, incluindo ensaios de carcinogenicidade e teste de Ames. Entre outros parâmetros de absorção como a capacidade da droga de atravessar a barreira do cérebro (BBB), bem como a taxa de absorção da droga (Caco-2), a taxa de absorção por células intestinais humanas (HIA) e excreção (MDCK). Ao analisar os cálculos farmacodinâmicos, o composto químico Germacreno D complexou-se facilmente com as proteínas Spike ($-6,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e RBD ($-6,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$), inferindo sua capacidade de interferir no ciclo de vida deste patógeno, visto que estas macromoléculas desempenham papel fundamental para a entrada do vírus nas células humanas. Além disso, o composto atendeu às propriedades farmacocinéticas fundamentais, apresentando alto grau de solubilidade, baixa toxicidade, e não sendo considerado um agente carcinogênico nem hepatotóxico.

Palavras chaves: coronavírus; *mentha arvensis*; bioinformática.

ABSTRACT

The coronavirus is an enveloped virus of the Coronaviridae family with a positive-sense single-stranded RNA genome. With the increasing number of infected patients worldwide, COVID-19 led the WHO to declare a global health emergency to coordinate scientific and medical efforts and rapidly develop a cure. There are still no fully effective drugs against the novel coronavirus, and natural products offer promising sources of new molecules that may have pharmacological action against COVID-19. Although there are currently approved vaccines and treatments that help control COVID-19, the search for more effective and safe therapeutic alternatives continues. In this context, natural products remain promising sources of new molecules with pharmacological potential against SARS-CoV-2. Among these natural products, *Mentha arvensis* stands out. Computational biology offers new possibilities for drug development through simulations that reduce the use of solvents and reagents in laboratory tests. The objective of this project is to identify drug candidates against this virus. We will use a computational molecular docking study to screen for chemical compounds present in *Mentha arvensis* that may function as inhibitors of the COVID-19 spike protein. The geometry of the complex was calculated using Gaussian 09, docking was performed using Autodock Tools, LigPlus was used to obtain amino acids, and Gaussview 5.0.8 will be used to obtain 3D structural models. We will evaluate the toxicity profile of the most relevant molecules selected in the post-docking study, including carcinogenicity assays and the Ames test. Other absorption parameters include the ability of the drug to cross the blood-brain barrier (BBB), as well as the rate of drug absorption (Caco-2), the rate of absorption by human intestinal cells (HIA), and excretion (MDCK). Pharmacodynamic calculations revealed that Germacrene D readily complexed with the Spike ($-6.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) and RBD ($-6.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$) proteins, suggesting its potential to interfere with the pathogen's life cycle, given that these macromolecules play a key role in viral entry into human cells. Furthermore, the compound met key pharmacokinetic properties, exhibiting high solubility and low toxicity, and is not considered a carcinogen or hepatotoxic agent.

Keywords: Coronavirus, *Mentha arvensis*, Bioinformatics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Estrutura da partícula viral de coronavírus.....	17
Figura 02. Imagem da planta <i>Mentha arvensis</i>	22
Figura 03: Número total de resultados, dados em termos da energia livre de ligação (kcal.mol^{-1}), classificados por categorias.....	25
Figura 04: Estrutura 2D dos melhores compostos identificados na planta <i>M. arvensis</i>	27
Figura 05: Complexo Germacrene D com a proteína Spike. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul) e ligante (vermelho). (B) Ampliação do sítio de interação. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligações hidrofóbicas (vermelho).....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros de afinidade molecular, referente ao grupo 04, entre os constituintes químicos da planta *M. arvensis* selecionados e as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2). 25

Tabela 2 - Propriedades de absorção dos constituintes químicos da planta *M. arvensis* referentes ao grupo 4 29

Tabela 3 - Propriedades de toxicidade dos constituintes químicos da planta *M. arvensis* referentes ao grupo 4. 30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 REFERENCIAL TEORICO	16
3.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19.....	16
3.2 Estrutura do SARS-COV-2.....	17
3.3 Proteínas do vírus.....	18
3.4 Bioinformática e Química Computacional.....	20
3.5 Docagem Molecular.....	21
3.6 <i>Mentha arvensis</i>	21
4 METODOLOGIA	23
4.1 Seleção dos ligantes de <i>M. arvensis</i>	23
4.2 Docagem molecular.....	23
4.3 Predição ADME-TOX.....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
6 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	33

LISTA DE SIGLAS

COVID-19 – Coronavírus

OMS– Organização Nacional de Saúde

ECA2– -Enzima conversora de angiotensina

2 PDB– Protein Data Bank

ADT– Autodock Tools

COVs – Coronavírus

MERS-COV– Síndrome Respiratória do Oriente Médio de Coronavírus

M^{PRO} – Proteína Principal

SARS-COV – Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus

SARS-COV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, é uma doença causada pelo novo vírus SARS-CoV 2 (coronavírus), representando atualmente um problema grave de biossegurança mundial. Seus primeiros casos foram confirmados na cidade de Wuhan-China em dezembro de 2019, devido à comercialização de animais exóticos, visto que o coronavírus é um vírus de animais silvestre (Lai *et al.*, 2020; Rothan e Byrareddy, 2020). Pertencente à família Coronaviridae (Cov) e subfamília Coronavirinae (Casella *et al.*, 2022), seu principal mecanismo de entrada nas células humanas é por meio da glicoproteína Spike utilizando o Domínio de Ligação do Receptor e como ancoragem a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) na qual o vírus se liga.

Com a sua alta taxa de circulação perante a população, maior é a sua probabilidade de sofrer mutação durante o seu processo de replicação, o que pode potencializar as propriedades adaptativas deste patógeno no meio em que se insere, como as pertinentes complicações sintomáticas em pessoas infectadas e facilidade de transmissão (Opas.2021), necessitando de novas pesquisas a fim de conter sua propagação. Neste contexto, os produtos naturais tem sido fonte de estudos em todo o mundo para a busca de novos fármacos com ação antiviral mediante este novo patógeno.

Com base nisso, uma planta que é conhecida mundialmente como vick, hortelã brasileira, ou menta japonesa (*Mentha arvensis*), que apresenta diversas propriedades medicinais como anti-inflamatória, descongestionantes nasais, combate a flatulências, e também contra náuseas e vômitos, tem contribuído no senso comum para o combate a doenças virais. Desta forma, estudos tem demonstrado uma grande diversidade de constituintes químicos presentes nesta espécie, sendo promissor a sua fonte de pesquisa no ponto de vista farmacológico (Makkar *et al.*, 2018 Lorenzi *et al.*, 2002).

A biologia computacional traz aos testes biológicos novas possibilidades de modelos de drogas, baseados em simulação computacional, sem a necessidade de desperdício de solventes e reagentes. Essas novas possibilidades devem-se principalmente ao desenvolvimento das metodologias teóricas de simulação e ao desenvolvimento hardware e software na área de informática nos últimos anos (Rocha *et al.*, 2018). Podendo dessa forma simular constituintes químicos presentes em produtos naturais que possam interagir com proteínas específicas como as do novo coronavírus.

Com base nisso, na esperança de identificar novas moléculas promissoras contra a COVID-19, utilizaremos um estudo computacional por docagem molecular para rastrear os

metabólitos secundários presentes na espécie *M. arvensis* que possam funcionar como inibidores de proteínas S do novo coronavírus.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o potencial da inibição da proteína Spike do coronavírus COVID-19 de constituintes químicos de *M. arvensis* por métodos in silico.

2.2 Objetivos específicos

- Seleção dos ligantes candidatos para o estudo de afinidade molecular;
- Predição ADME-TOX;
- Seleção da proteína do coronavírus no banco de dados PDB;
- Docagem molecular;
- Publicação de um capítulo de livro.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus emergiu na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China, provocando uma grave crise sanitária. Este vírus foi oficialmente denominado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e identificado como o agente causador da doença conhecida como COVID-19 (Coronavírus Disease 2019). (Wang *et al.*,2020). O vírus demonstrou uma alta capacidade de transmissão, resultando em um número crescente de infecções e levando muitas pessoas à morte, o que gerou uma situação de alerta global para autoridades de saúde e pesquisadores.

Por meio de análises detalhadas e técnicas de sequenciamento, os cientistas obtiveram informações cruciais sobre as proteínas responsáveis pela transmissão e funcionamento do vírus. Esses estudos possibilitaram o desenvolvimento de testes rápidos para identificação de infectados e o monitoramento de possíveis mutações. No Brasil, o Instituto Adolfo Lutz, em parceria com o Instituto de Medicina Tropical da USP, realizou o sequenciamento genético dos primeiros casos confirmados no país, revelando uma alta semelhança com os genomas identificados em pacientes da Itália, China e Estados Unidos. (Centre for Arbovirus Discovery, Diagnosis,2020).

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) oficialmente classificou a COVID-19 como uma pandemia, marcando um momento decisivo na luta contra a disseminação do vírus. Essa declaração ocorreu devido à rápida propagação da doença em escala global, afetando milhares de pessoas em diversos países e continentes (OMS,2020b).

O SARS-CoV-2 é um vírus recém-descoberto que provoca sérios problemas respiratórios, podendo evoluir para uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Embora os idosos e indivíduos com condições de saúde preexistentes, como diabetes, hipertensão e doenças cardíacas, sejam os mais vulneráveis, o vírus também tem mostrado sua capacidade de causar complicações severas em adultos jovens e pessoas sem comorbidades. Além disso, o impacto do SARS-CoV-2 não se restringe apenas aos pulmões; ele pode afetar outros órgãos, como o coração, rins e sistema nervoso, intensificando os riscos de mortalidade. A transmissão da infecção também pode ocorrer através do contato com superfícies ou objetos contaminados pelo vírus, quando uma pessoa toca essas superfícies e, posteriormente, leva as mãos aos olhos, nariz ou boca, aumenta significativamente o risco de contágio (McIntosh, 2029).

Diante da necessidade urgente de conter o avanço dos casos de COVID-19, foram implementadas diversas medidas preventivas para controlar o surto. Entre essas ações, destacaram-se a obrigatoriedade do uso de máscaras ao sair de casa, a utilização frequente de álcool em gel como forma de desinfecção rápida e a ênfase na higienização adequada das mãos com água e sabão. Na busca incansável para reduzir o aumento de infectados, foi decretada quarentena em várias partes do mundo, impondo restrições à circulação de pessoas e ao funcionamento de estabelecimentos não essenciais (Adhikari *et al.*,2020).

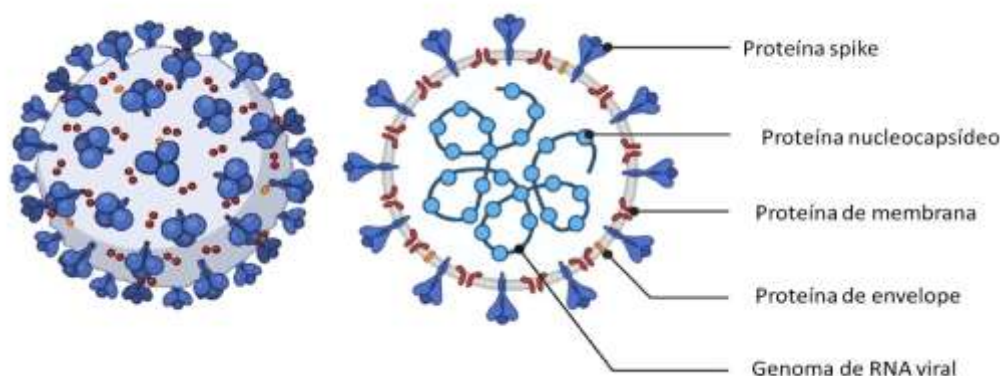
3.2 Estrutura do SARS-COV-2

Os coronavírus (CoVs) que afetam seres humanos são conhecidos por provocar infecções respiratórias geralmente leves, como os D-CoVs (229E e NL63) e os E-CoVs (OC43 e HKU1). No entanto, em certos casos, essas infecções podem se agravar. Além disso, nas últimas duas décadas, surgiram três tipos distintos de E-CoVs associados a infecções severas em humanos. Entre eles estão o coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (Sars-CoV), o que desencadeia a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers-CoV) e o Sars-CoV-2, que levou à pandemia de Covid-19.

O Sars-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovírus, assim como os Sars-CoV e Mers-CoV. O Sars-CoV-2, porém, foi identificado como um vírus distinto com base na baixa identidade genética com esses outros vírus altamente patogênicos.

A estrutura genérica dos virions dos coronavírus podem ser observados na Figura 01. O genoma do SARS-CoV-2 é composto por uma única fita de RNA de sentido positivo, com cerca de 29,9 kb de extensão. Ele codifica quatro proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo fosfilado (N), a proteína do envelope (E), a glicoproteína de superfície (S) e a proteína de membrana (M). (Opas,2022).

Figura 01: Estrutura da partícula viral de coronavírus.



Fonte: adaptado de Majumder; Minko, 2021.

A proteína Spike (S), uma glicoproteína exposta ao ambiente externo, desempenha um papel crucial na entrada do vírus nas células humanas, ao se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A proteína S, com massa de 180-200 kDa, é formada por uma região N-terminal localizada no exterior da célula, um domínio transmembrana (TM) que a fixa na membrana viral, e uma porção C-terminal intracelular de comprimento reduzido. (Bosch *et al.*,2003). A proteína S interage com a célula hospedeira, desencadeando uma reorganização estrutural que permite ao vírus se fundir com a membrana da célula, facilitando sua entrada (Watanabe *et al.*,2020).

Entre as proteínas estruturais do vírus, a proteína M destaca-se como a mais abundante e essencial, atuando como organizadora central na montagem e formação do envelope viral. Ela interage diretamente com outras proteínas, como S e N, para finalizar a montagem de novos vírus. Já a proteína E, embora seja a menor entre as quatro proteínas estruturais, é altamente expressa durante o ciclo de replicação nas células infectadas. Uma fração dessa proteína é incorporada ao envelope viral, desempenhando um papel crucial na montagem e no brotamento do vírus (Oliveira *et al.*,2020b).

Destacando-se por sua função essencial, a proteína N é a principal responsável pela formação do nucleocapsídeo helicoidal, unindo-se ao genoma viral ao longo de toda a sua extensão e conferindo-lhe uma forma ondulada característica. Com um peso molecular entre 43 e 50 kDa, essa proteína passa por fosforilações específicas em serinas e treoninas. Apesar de a função exata desse processo ainda não ser totalmente compreendida, sugere-se que ele esteja ligado a atividades regulatórias, bem como à habilidade da proteína de se ligar ao genoma viral, desempenhando um papel crucial na estabilidade e no ciclo de replicação do vírus. (Cui *et al.*,2019). A proteína N também participa da repressão de RNAs de interferência da célula hospedeira que suprimem a expressão de sequências específicas do genoma viral e que constituem uma parte vital da resposta imune do corpo aos vírus. (Cui *et al.*,2015).

3.3 Proteínas do vírus

A proteína Spike do SARS-CoV-2 desempenha um papel central nos esforços de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, sendo responsável por iniciar as interações entre o vírus e o receptor ECA2, o que facilita a entrada viral. Essa interação é crucial para a fusão das membranas virais com a célula hospedeira. A proteína Spike é formada por duas subunidades: a S1, que controla a ligação ao receptor ECA2 através do domínio de ligação ao

receptor (RBD), e a S2, que participa ativamente no processo de fusão das membranas durante a infecção viral. A ECA2 humana codifica um polipeptídeo composto por 805 aminoácidos. Ao se analisar a sequência da proteína ECA2, observa-se a presença de duas regiões hidrofóbicas, incluindo um peptídeo sinal de 18 aminoácidos no terminal N e uma região hidrofóbica de 22 aminoácidos próxima ao terminal C. De forma semelhante à ECA, a ECA2 é provavelmente uma proteína de membrana integral do tipo I, ancorada à membrana celular pela região hidrofóbica localizada no terminal C. Além disso, a proteína é O-glicosilada nos primeiros 36 aminoácidos do seu terminal N, embora esses açúcares ligados à O-glicosilada não sejam essenciais para a expressão ou funcionalidade da proteína. (Ehlers *et al.*, 1992).

O receptor ECA2 desempenha uma função dupla, participando ativamente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que regula processos importantes como crescimento celular, inflamação, reparação tecidual, cicatrização e controle da pressão arterial. O processo começa com o angiotensinogênio, produzido pelo fígado e liberado na corrente sanguínea, onde é convertido em angiotensina 1 pela renina, uma enzima secretada pelas células do aparelho justaglomerular nos rins. Em seguida, a angiotensina 1 é transformada em angiotensina 2 pela enzima conversora de angiotensina 1 (ECA1), localizada no epitélio pulmonar. A angiotensina 2, ao se ligar ao receptor conhecido como ECA2, é convertida em um peptídeo menor, responsável por regular a pressão arterial e a atividade vascular. A ECA2 está presente em diversas partes do organismo, como o epitélio pulmonar, células alveolares do tipo 2, endotélio vascular pulmonar e outros tecidos. Por sua função na mediação da vasoconstrição, pacientes com hipertensão arterial são tratados com inibidores da ECA, que ajudam a controlar a pressão arterial. No caso de infecções virais, a interação do vírus com a ECA2 pode desestabilizar esse sistema, levando a complicações como inflamação, fibrose pulmonar e formação de coágulos. (Shang *et al.*, 2020; Delpino, Quarleri, 2020).

A principal protease viral (Mpro) apresenta uma alta conservação entre diferentes coronavírus, sendo responsável por reconhecer e clivar sequências específicas de aminoácidos nas poli proteínas virais associadas ao complexo de replicação. Devido a essa função essencial no ciclo viral, a Mpro se destaca como um alvo promissor para o desenvolvimento de terapias específicas e altamente eficazes contra infecções causadas por esses vírus. (Oliveira; Nitsche, 2020a; Oliveira *et al.*, 2020e).

A infecção pelo SARS-CoV-2 é iniciada pela ligação da proteína Spike (S), presente na superfície do vírus, ao receptor celular humano ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), localizado na membrana da célula hospedeira. Essa interação desencadeia o processo de

endocitose, seguido pela fusão das membranas viral e celular, permitindo que o material genético do vírus seja liberado no citoplasma da célula. A partir desse ponto, o genoma viral começa a ser traduzido e replicado, utilizando a maquinaria celular para produzir novas partículas virais, o que contribui para a disseminação da infecção. Essa etapa inicial da infecção é um dos alvos principais para o desenvolvimento de terapias antivirais e vacinas. (Tai *et al.*, 2020).

3.4 Bioinformática e Química Computacional

A bioinformática combina ferramentas computacionais e métodos analíticos para processar e interpretar dados biológicos, com foco na compreensão de processos moleculares. Além de sua aplicação em cálculos e estatísticas, ela facilita a organização e o estudo de informações complexas, contribuindo para avanços em áreas como genética, biotecnologia e desenvolvimento de medicamentos (Bilotta; Tradigo; Veltri, 2018). Com os avanços tecnológicos em computação, tornou-se viável prever configurações de proteínas, identificar regiões específicas para a atuação de inibidores biológicos e aprofundar estudos relacionados à genômica. Esses progressos impulsionaram a pesquisa em biologia molecular e biotecnologia, abrindo novos caminhos para o desenvolvimento de tratamentos e terapias inovadoras (Bilotta; Tradigo; Veltri, 2018; De Araújo, 2008; Prosdocimi *et al.*, 2002).

Através dos estudos biológicos, a bioinformática desempenha um papel essencial, fornecendo ferramentas computacionais que facilitam a análise e interpretação de dados. A existência de bancos de dados acessíveis e bem organizados acelera diversos processos investigativos, especialmente no campo da medicina, ao otimizar a pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias. Além disso, sua aplicação permite a integração de informações complexas, promovendo avanços na compreensão de mecanismos biológicos e no enfrentamento de desafios relacionados à saúde (Santos e Ortega, 2003).

Diante da pandemia do SARS-CoV-2, estudos em bioinformática foram iniciados para investigar possíveis tratamentos contra a COVID-19. Um dos focos foi a construção de modelos estruturais de enzimas virais por meio de modelagem de homologia. Esses modelos permitiram identificar potenciais alvos terapêuticos e avaliar a interação de diferentes compostos químicos, auxiliando no desenvolvimento de estratégias para inibição viral.

3.5 Docagem Molecular

A docagem molecular, introduzida na década de 1980, rapidamente se consolidou como uma das ferramentas mais importantes no desenvolvimento de medicamentos. Esse método, amplamente utilizado, baseia-se na estrutura molecular para identificar e prever como pequenas moléculas ligantes se acomodam no sítio ativo de um alvo biológico. Sua aplicação tem sido crucial para entender interações moleculares e acelerar a criação de novos fármacos (Kitchen *et al.*, 2015; Sulimov *et al.*, 2017).

O uso de métodos de docking é essencial na descoberta de novos medicamentos, principalmente no tratamento de doenças humanas. Essa abordagem in-sílico permite estudar as interações entre ligantes (pequenas moléculas) e biomoléculas (geralmente proteínas, chamadas de receptores) em seus sítios de ligação. Essa análise é crucial para entender processos bioquímicos fundamentais, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas (Meng *et al.*, 2011). Estudos de acoplamento proteína-ligante são fundamentais para entender a interação entre moléculas em nível molecular. Esse processo geralmente é simples e consiste em duas etapas essenciais: (1) prever a conformação do ligante no sítio de ligação da proteína e (2) avaliar a afinidade de ligação através de um score, que quantifica a força dessa interação. Essas etapas permitem identificar quais ligantes têm maior potencial para se ligar ao alvo e são cruciais para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias mais eficazes (Taylor *et al.*, 2002).

3.6 *Mentha arvensis*

A menta (*Mentha arvensis*), uma planta anual pertencente à família Lamiaceae, é uma das principais espécies de interesse medicinal, devido principalmente à produção de mentol, um princípio ativo amplamente utilizado na indústria farmacêutica (Lorenzi; Matos, 2002). Também conhecida popularmente como menta-japonesa, vick ou hortelã-do-brasil é uma herbácea de hábito rizomatoso e estolonífero. Apresenta caule de formato quadrangular e possui folhas opostas, com formato ovalado e bordas serradas sendo amplamente empregadas na indústria farmacêutica. Elas exercem efeito estimulante sobre o sistema digestivo e apresentam propriedades antissépticas e anestésicas (Watanabe *et al.*, 2006).

Figura 02. *Mentha arvensis*



Fonte: Autoria própria, 2025

Neste contexto, os produtos naturais têm sido objeto de estudo em todo o mundo na busca por novos fármacos com ação antiviral frente a este novo patógeno. Com base nisso, uma planta conhecida mundialmente como vick, hortelã-brasileira ou menta-japonesa (*M. arvensis*), que apresenta diversas propriedades medicinais, como ação anti-inflamatória, descongestionante nasal, combate à flatulência, além de eficácia contra náuseas e vômitos, tem sido amplamente utilizada no senso comum para o combate a doenças virais. Dessa forma, estudos têm demonstrado uma grande diversidade de constituintes químicos presentes nessa espécie, revelando-se promissora como fonte de pesquisa sob o ponto de vista farmacológico (Makkar *et al.*, 2018; Lorenzi *et al.*, 2002).

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção dos ligantes de *M. arvensis*

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: *Mentha arvensis*, constituintes químicos, prospecção fitoquímica. Após esta etapa, as estruturas químicas selecionadas foram adquiridas através da plataforma (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4.2 Docagem molecular

As estruturas em 3D dos alvos de coronavírus foram obtidos no banco de dados de proteínas PDB (Protein Data Bank) com os respectivos códigos, proteína Spike (6VXX), Enzima Conversora de Angiotensina – ECA2 (1R42), Proteína principal Mpro (6LU7,) e o RBD (local de interação Spike/ECA2) foi projetado por Bastos et al. (2020). As proteínas e ligantes foram preparados com a remoção de todas as moléculas de água e outros grupos, como íons usando o software Chimera v.13.1 (Pettersen et al., 2004). As cargas parciais Gasteiger (Gasteiger; Marsili, 1980) foram calculadas após a adição de hidrogênios polares. Os átomos de hidrogênio não polares de proteínas e ligantes foram subsequentemente mesclados usando o programa Auto dock Tools (ADT), versão 1.5.6. (<http://autodock.scripps.edu/>) (Goodsell; Morris, 1996; GGoodsell, 2005; Morris *et al.*, 2008). O acoplamento foi posteriormente realizado através do programa Vina AutoDock (Trott; Olson, 2009). O receptor foi considerado rígido, enquanto cada ligante foi considerado flexível. Foi gerada uma caixa cúbica de 60 x 60 x 60 pontos com resolução de 0,35 Å entre os pontos da grade para todo o alvo da proteína. Os centros das grades de afinidade molecular foram definidos a partir das coordenadas dos átomos dos resíduos.

O algoritmo genético lamarckiano (AGL) com busca global (Morris *et al.*, 1998) e pseudo-Solis e Wets com busca local (Solis, 1981) foram os métodos utilizados na docagem molecular. Cada simulação consistiu em 100 corridas independentes (Ramos *et al.*, 2012). O restante dos parâmetros do docagem molecular foi definido com os valores padrões. As análises foram concentradas nos grupos de menor energia. A conformação de menor energia combinada com inspeção visual foi escolhida para uma análise mais detalhada (Rocha *et al.*, 2018).

A partir do programa LIGPLOT, gerou-se automaticamente representações esquemáticas em 2D dos complexos proteína-ligante, destacando-se as interações por ponte de hidrogênio e ligações hidrofóbicas entre os constituintes químicos da planta *M. arvensis* e aminoácidos estruturais das proteínas bacteriana (Wallace; Laskowski; Thornton 1995). Já as imagens 3D dos complexos foram realizadas mediante o software UCSF Chimera v.13.1 (Pettersen *et al.*, 2004).

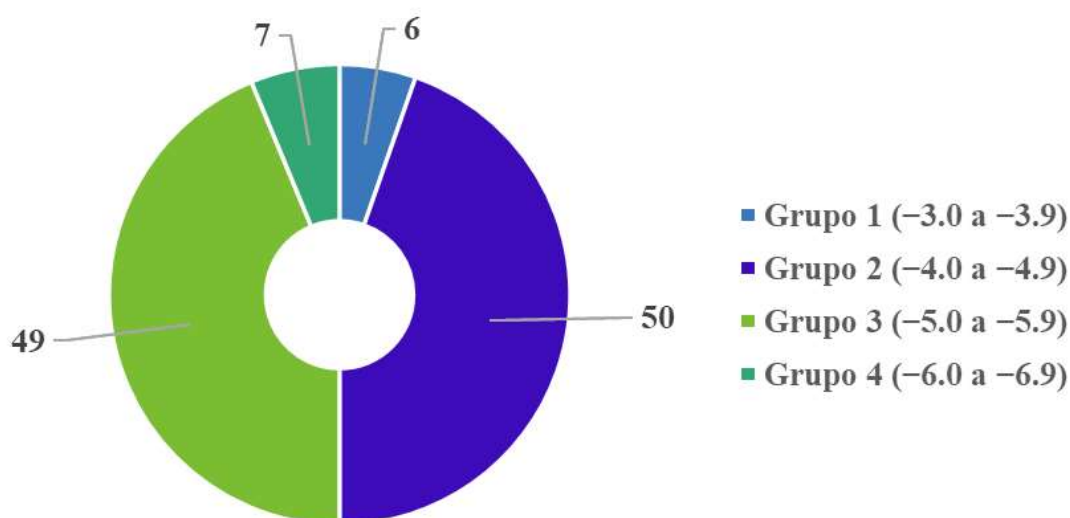
4.3 Predição ADME-TOX

A predição de parâmetros farmacêuticos foi realizada utilizando os pré-requisitos pacotes de software ADMET®. A metodologia *in silico* avaliou o perfil de toxicidade das moléculas mais relevantes selecionados no estudo pós docagem. Incluindo ensaios de carcinogenicidade e teste de ames. Entre outros parâmetros de absorção como a capacidade da droga de atravessar a barreira do cérebro (BBB), bem como a taxa de absorção da droga (Caco2), a taxa de absorção por células intestinais humanas (HIA) e excreção (MDCK). Em relação ao processo de metabolização, a capacidade de inibição, não inibição e formação de substrato pelas moléculas através seu comportamento nas subfamílias CYP-450 foi avaliado (Rocha *et al.*, 2018).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao total foram realizadas 112 docagens entre as proteínas funcionais do coronavírus (Eca, M^{pro}, RBD e Spike) e os 28 constituintes químicos selecionados da planta *M. arvensis* (Verma *et al.*,2010) (tabela S1, Figura 03). Ao executar as análises, foi possível observar que apenas 2 compostos deste grupo se destacaram com melhor energia de ligação, definidos por valores inferior a -6.5 kcal.mol⁻¹. Entretanto, ao expandir este intervalo para valores entre -6.0 a 6.9 kcal.mol⁻¹, obtém-se um número maior de resultados, apresentados na tabela 01. Além disso, as estruturas bidimensionais dos constituintes estão dispostas na figura 04, para uma melhor visualização dos compostos.

Figura 03: Número total de resultados, dados em termos da energia livre de ligação (kcal.mol⁻¹), classificados por categorias.



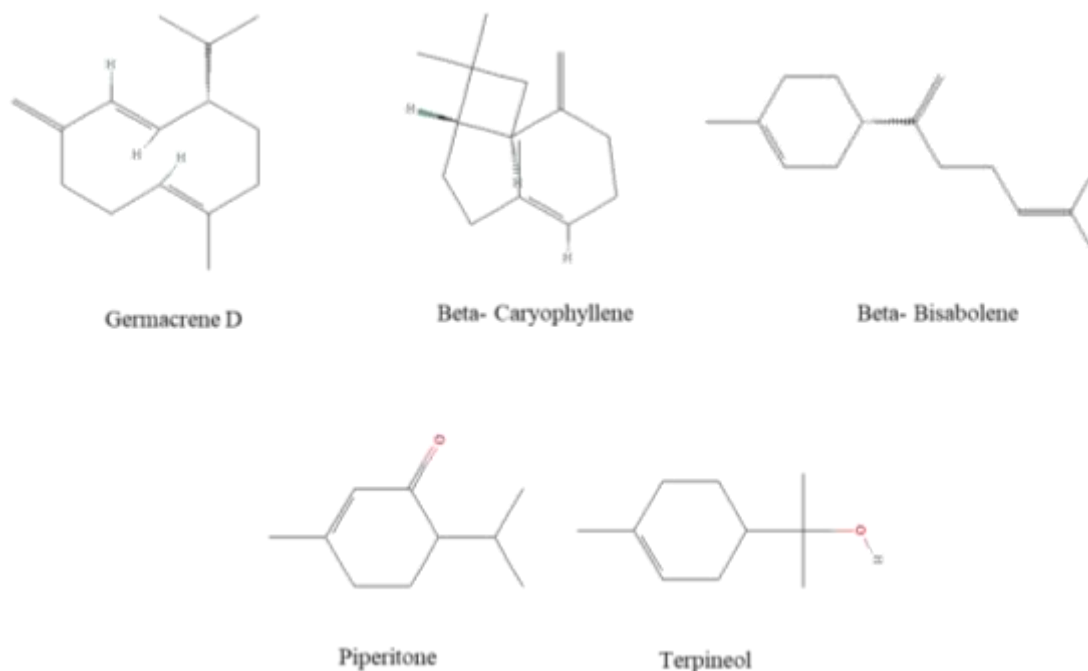
Fonte: Autoria própria, 2025

Tabela 1 - Parâmetros de afinidade molecular, referente ao grupo 04, entre os constituintes químicos da planta *M. arvensis* selecionados e as proteínas alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Complexo (Ligante – proteína)	ΔG_{bind}^a (kcal.mol ⁻¹)	Aminoácidos que interagem por ponte de hidrogênio	Aminoácidos que interagem por ligação hidrofóbica
Germacrene D/Spike	-6.8	--	Glu516(A); Tyr200(B); Asp198(B); Phe464(A);

			Pro426(A); Ser514(A); Phe515(A); Leu518(A)
Germacrene D/RBD	-6.6	--	Leu391(B); Phe32(B); Phe72(B); Phe390(B); Leu39(B); Lys68(B); Phe40(B); Ala36(B)
Beta- Caryophyllene/Spike	-6.6	--	Phe464(A); Lys202(B); Glu516(A); Phe515(A); Ser514(A); Tyr200(B); Asp198(B)
Beta- Caryophyllene/RBD	-6.4	--	Phe32(B); Phe390(B); Ala36(B);Leu39(B);Phe4 0(B);Phe72(B)
Beta- Bisabolene/RBD	-6.2	-	Lys68(B); Ala36(B); Phe390(B); Phe32(B); Leu100(B); Ser77(B); Phe40(B)
Piperitone/spike	-6.0	Leu977(B); Arg1000(B)	Phe72(B); Leu39(B) Val197(B); Thr572(A); Asn856(B); Tyr741(B); Leu966(B)
Terpineol/spike	-6.0	Gly744(B); Tyr741(B)	Asn856(B); Ala570(A); Leu966(B); Thr572(A); Met740(B); Arg1000(B); Val976(B); Ser975(B); Leu977(B); Asp571(A); Ile742(B)

Figura 04: Estrutura 2D dos melhores compostos identificados na planta *M. arvensis*.



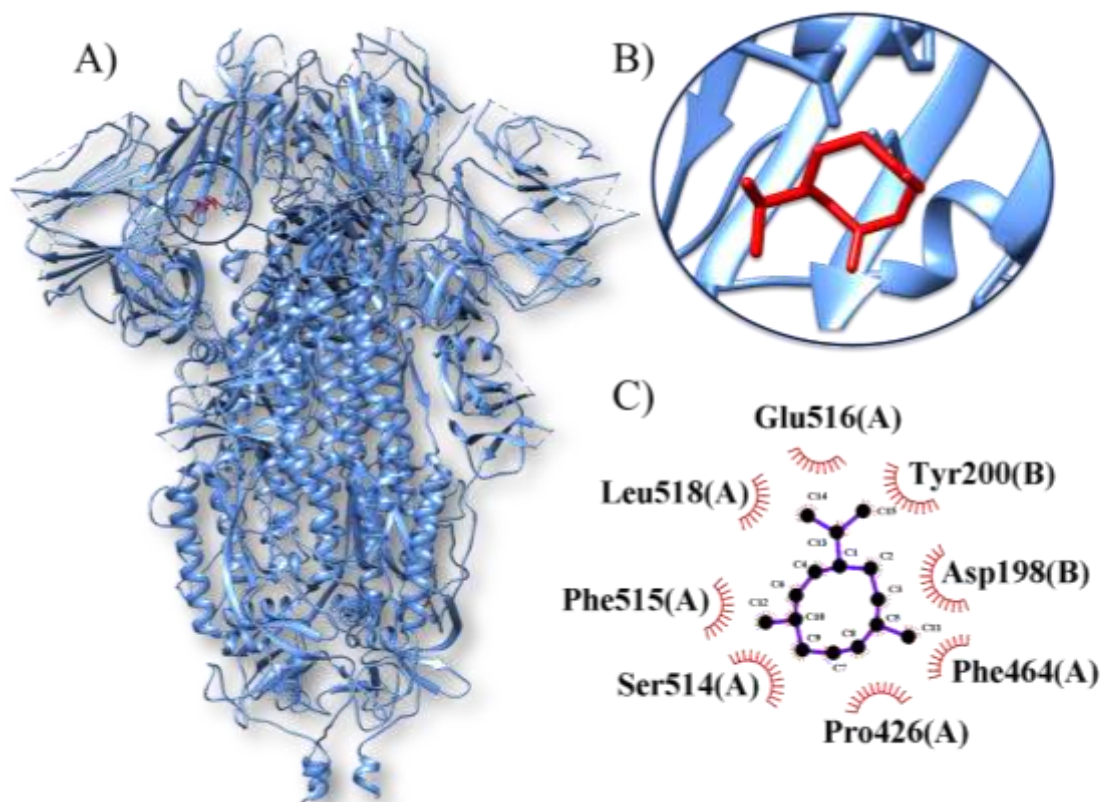
Fonte: Autoria própria, 2025

O processo de docagem molecular analisa diferentes conformações espaciais do ligante, permitindo identificar aquela(s) com maior probabilidade de se acoplar ao sítio ativo da proteína-alvo. Para cada conformação obtêm-se os respectivos valores de energia livre de ligação, sendo considerado o menor valor possível, uma vez que a espontaneidade da reação está associada a ΔG negativo ($\Delta G < 0$) (Dias; Filgueira, 2008).

A proteína Spike associada à capacidade de entrada do vírus em células humanas (Silva; Cavalcante, 2021) demonstrou ser um dos principais alvos farmacêuticos para neutralizar e bloquear o SAR-Cov-2. Diante desse cenário, o composto químico Germacrene D demonstrou excelente afinidade molecular com a proteína em questão, apresentando uma energia de ligação de $-6,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figura 03). Essa interação envolveu 8 aminoácidos por interações hidrofóbicas (Glu516(A); Tyr200(B); Asp198(B); Phe464(A); Pro426(A); Ser514(A); Phe515(A); Leu518(A)). Além disso, este composto também se destacou com a proteína RBD - sítio de interação Spike/ECA (Ord; Faustova; Loog, 2020), com afinidade molecular igual a $-6,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figura 04), estabelecendo 8 interações hidrofóbicas (Leu391(B); Phe32(B); Phe72(B); Phe390(B); Leu39(B); Lys68(B); Phe40(B); Ala36(B)). Esses dados reforçam o

potencial do Germacrene D como um metabólito secundário promissor na inibição da ação dessas proteínas.

Figura 05: Complexo Germacrene D com a proteína Spike. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul) e ligante (vermelho). (B) Ampliação do sítio de interação. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: Autoria própria, 2025

Já o composto químico Beta-Caryophyllene, ao complexar-se no sítio ativo da proteína Spike, obteve uma energia livre de ligação igual a $-6.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$, interagindo diretamente com 7 aminoácidos por ligações hidrofóbicas. Segundo Casalino *et al* (2020), ao inibir a proteína Spike ou alterar sua conformação por meio de interações químicas, torna-se possível comprometer diretamente sua conexão com os receptores da ECA2 enzima que facilita a entrada do vírus nas células humanas. Como resultado, os mecanismos de interação do SARS-CoV-2 são afetados, o que pode dificultar sua disseminação e replicação no organismo.

Para as demais enzimas ECA2 (responsável por mediar a entrada do vírus em células hospedeiras) e M^{Pro} (cliva as poliproteínas sobrepostas pp1a e pp1ab, codificadas pelo gene replicase do SARS-CoV-2, em 11 locais diferentes para produzir proteínas não estruturais mais

curtas, vitais para o processo de replicação) não se obteve resultados dentro do intervalo -6.0 a 6.9 kcal.mol⁻¹ (Ord; Faustova; Loog, 2020; Qiao *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, têm-se estudado outras vias de administração de fármacos, mas a via oral continua sendo preferencial devido à sua conveniência, baixo custo e maior aderência ao tratamento pelo paciente (Souza; Freitas; Storpirtis, 2007), intensificando o interesse pelo desenvolvimento de novos princípios bioativos com solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal adequada, de forma a atingir sua concentração terapêutica na circulação sistêmica (Balimane *et. al.*, 2000). Os parâmetros de previsão in-sílico inerentes a estas características (Tabela 02) demonstram que os compostos químicos de *M. aversis* apresentam alto percentual de absorção intestinal em humanos, destacando-se Germacrene D, com valor equivalente a 94,621%. Quanto a solubilidade em água, ambos os parâmetros 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). Em relação à permeabilidade dérmica, valores de log Kp menores que -2,5 implicam baixa absorção na pele.

Tabela 2 - Propriedades de absorção dos constituintes químicos da planta *M. arvensis* referentes ao grupo 4

Compostos	Solubilidade em água (log mol/l)	P _{Caco2}	AIH%	P.Skin (log Kp)
Beta -bisabolene	-5.992	1.42	94	-1.29
Beta-Caryophyllene	-5.513	1.413	94.097	-1.594
Germacrene D	-5.674	1.431	94.621	-1.423
Piperitone	-2.906	1.512	96.489	-1.806
Terpineol	-2.039	1.489	94.183	-2.418

Nota: PCaco2: permeabilidade de células Caco-2 (Log Papp em 10⁻⁶ cm/s); AIH: potencial de absorção intestinal em humanos; P.Skin: permeabilidade da pele.

Fonte: Autoria própria, 2025

As células Caco-2, derivadas do adenocarcinoma de cólon humano, responsável pela maioria das propriedades morfológicas e funcionais das células do epitélio intestinal, correspondem a um importante modelo in vitro para a triagem de absorção (Gonçalves; Souza; Storpirtis, 2009). Conforme sugerido pela literatura, os compostos químicos com coeficientes de permeabilidade menores que 1 x 10⁻⁶ cm/s, entre 1 e 10 x 10⁻⁶ cm/s e maiores do que 10 x

10⁻⁶ cm/s podem ser classificados, respectivamente, como drogas pouco absorvidas (0-20%), moderadamente absorvidas (20-70%) e bem absorvidas (70-100%) (Fernandes *et. al*, 2012; Meanwell, 2011), desta forma, os resultados computacionais visando definir a permeabilidade com base neste tipo celular, predizem os compostos selecionados como bem absorvidos.

Com relação aos critérios toxicológicos (Tabela 02), o ensaio de mutação reversa bacteriana (Teste de Ames) utilizado para detectar mutagenicidade *in vitro*, crucial na descoberta e desenvolvimento de medicamentos como um sistema de alerta precoce para potencial carcinogenicidade e/ou teratogenicidade (Hansen *et. al*. 2009), testou negativo para todas as substancias. Já a toxicidade aguda oral em ratos (LD50), responsável por prever 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 Terpineol e Beta-Caryophyllene 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, apresenta a Piperitone como um antibiótico capaz de ser ingerido em maior quantidade sem acarretar em doenças crônicas. Na predição de hepatotoxicidade, responsável por analisar se um determinado composto está associado a um evento patológico ou fisiológico do fígado, causando à interrupção da função normal do mesmo (Nascimento, 2022), nenhum dos compostos são incapazes de ocasiona-la.

Tabela 3 - Propriedades de toxidade dos constituintes químicos da planta *M. arvenses* referentes ao grupo 4.

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.
Beta-Bisbolene	Não	0.427	1.616	1.363	Sim	Não
Beta-Caryophyllene	Não	0.214	1.552	1.425	Sim	Não
Germacrene D	Não	0.44	1.599	1.413	Sim	Não
Piperitone	Não	0.617	1.661	2.039	Sim	Não
Terpineol	Não	0.886	1.923	1.945	Sim	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, 2025

Quanto a predição da sensibilização da pele, a qual avalia se o composto está associado a um efeito adverso de produtos que podem induzir a uma dermatite alérgica quando aplicados por via dérmica (Nascimento, 2020). Foi verificado que todos os compostos apresentaram potencial de risco.

6 CONCLUSÃO

A presente pesquisa avaliou, por meio de métodos computacionais de docagem molecular, o potencial de constituintes químicos da *Mentha arvensis* na inibição das proteínas Spike e RBD do SARS-CoV-2, com foco na proteína Spike, que desempenha papel crucial na entrada do vírus nas células humanas. Dentre os compostos analisados, o Germacrene D destacou-se por apresentar afinidade molecular significativa, com valores de energia livre de ligação de $-6,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a Spike e $-6,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a RBD, indicando uma forte interação com os sítios ativos dessas proteínas.

Além disso, os parâmetros farmacocinéticos (ADME) e toxicológicos (TOX) revelaram que o Germacrene D possui boa solubilidade, alta absorção intestinal, ausência de potencial mutagênico (teste de ames negativo), não sendo hepatotóxico nem carcinogênico. Essas características sugerem que este composto apresenta um perfil promissor como possível agente antiviral. Contudo, embora os resultados *in silico* sejam promissores e permitam a triagem inicial de candidatos bioativos, é fundamental ressaltar que a eficácia e segurança dos compostos precisam ser validadas por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*. Tais etapas experimentais são indispensáveis para a confirmação da atividade antiviral e para a análise de possíveis efeitos colaterais em organismos vivos.

Assim, o estudo contribui para a prospecção de moléculas bioativas derivadas de produtos naturais com potencial terapêutico frente à COVID-19, evidenciando a relevância da *Mentha arvensis* como fonte de compostos com propriedades antivirais. Os achados reforçam a importância do uso da bioinformática e da química computacional como ferramentas estratégicas e econômicas no desenvolvimento de novos fármacos, abrindo caminhos para pesquisas futuras no combate a infecções virais emergentes.

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, S. P. *et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 9, n. 1, p. 29, 2020.
- BASTOS, R. S. *et al.* Prospecção de Proteínas do Novo Coronavírus, COVID-19, e Potencial da Bioinformática na Busca de Novas Drogas Promissoras. *Cadernos de Prospecção – Salvador*, v. 13, n. 2, Edição Especial, p. 347-358, abril, 2020.
- BERMAN, H. M. *et al.* The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. v.28, p. 235-242, 2000.
- BILOTTA, M.; TRADIGO, G.; VELTRI, P. Bioinformatics Data Models, Representation and Storage. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*, p. 110, 2018.
- BOSCH, B. J. *et al.* A proteína spike do coronavírus é uma proteína de fusão viral classe I: **caracterização estrutural e funcional do complexo central de fusão**. *J Virol*, v. 77, p. 8801– 8811, 2003.
- BRASIL. **Ministério da Saúde**. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 8, 27 de fev. 2021.
- Balimane, P. V., Chong, S. & Morrison, R. A. (2000). Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44:301–312. doi:10.1016/S1056-8719(00)00113-1
- CASCELLA, M. *et al.* **Características, avaliação e tratamento do coronavírus (COVID-19)**. Last update: january 5, 2022. Disponível em: . Acesso em: 24 jan. 2022.
- CASALINO, L. *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.
- ÇELİK, M. The past, present, and future of tableting technology. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, v.22, n.1, p.1-10, 1996.
- CENTRE FOR ARBOVIRUS DISCOVERY, DIAGNOSIS, G. AND E. First cases of coronavirus disease (COVID-19) in Brazil, South America (2 genomes, 3rd March 2020). [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://virological.org/t/first-cases-of-coronavirus-disease-covid-19-in-brazil-south-america-2-genomes-3rd-march-2020/409>.
- CUI, J., LI, F., SHI, Z. L. **Origem e evolução dos coronavírus patogênicos**. *A natureza analisa Microbiologia*, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- CUI, L., *et al.* A proteína nucleocapsídeo dos coronavírus atua como supressor viral do silenciamento de RNA em células de mamíferos. *Jornal de Virologia*, v. 89, n. 17, p. 9029-9043, 2015. DOI: 10.1128/JVI.01331-15

DELPINO, M. V., QUARLERI, J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.*, v. 10, p. 310-340, 2020.

DIAS, R.; DE AZEVEDO JR., W. F. Molecular docking algorithms. *Current Drug Targets*, v. 9, n.º 12, p. 1040–1047, 2008. doi:10.2174/138945008786949432.

DE ARAÚJO, N. Dias *et al.* A era da bioinformática: seu potencial e suas implicações para as ciências da saúde. *Estudos de biologia*, v. 30, n. 70/72, 2008.

DENNINGTON, R. D.; KEITH, T. A.; MILLAN, J. M. GaussView, v. 5.0.8, Semicchem, Inc.: Shawnee KS, 2008.

EHLERS, M., R., *et al.* **A sequência N-terminal única da enzima conversora de angiotensina testicular é fortemente O-glicosilada e não essencial para atividade ou estabilidade.** *Bioquim. Biophys. Res. Comun.*, v. 183, p. 199–205, 1992.

FERNANDES, M., *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.

GASTEIGER, J.; MARSILI, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity-a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*, v. 36, n. 22, p. 3219-3228, 1980.

GATEIGER, J. The central role of chemo informtics. *Chemometric and Intelligent Laboratory Systems*, v. 82, n. 1-2, 200-209, 2006.

GOODSELL D. S. Acoplamento computacional de complexos biomoleculares com o Auto-Dock. Em: Golemis E. A., Adams P. D., editores. **Interações proteína-proteína: um manual de clonagem molecular.** 2ª ed. Nova Iorque: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2005.

GOODSELL, D. S.; MORRIS, G. M.; OLSON, A. J. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *Journal of Molecular Recognition*, v. 9, n. 1, p. 1-5, 1996.

GONÇALVES, J.E.; SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Avaliação da permeabilidade de fármacos empregando culturas celulares. In: STORPIRTIS *et al.* *Biofarmacotécnica - Série Ciências Farmacêuticas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1ª ed, 2009, cap. 19, pag 204-211

LAI, C. C *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV 2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, p. 105924, 2020.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais do Brasil: Nativas e Exóticas cultivadas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum. 2002.544p.

MAKKAR MK, SHARMA S, KAUR H. Evaluation of *Mentha arvensis* essential oil and its major constituents for fungitoxicity. *J Food Sci Technol.* 2018 Sep;55(9):3840-3844. doi: 10.1007/s13197-018-3291-y. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30150845; PMCID: PMC6098792.

MORRIS, G. M. *et al.* Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, v. 19, n. 14, p.

1639-1662, 1998.

MORRIS, G. M.; HUEY, R.; OLSON, A. J. Using autodock for ligand-receptor docking. *Current protocols in bioinformatics*, v. 24, n. 1, p. 8.14. 1-8.14. 40, 2008.

PETTERSEN, E.F. *et al.* UCSF Chimera—A Visualization System for Exploratory Research and Analysis. **J. Comput. Chem.** v. 25, p. 1605–1612, 2004.

PETTERSEN, E.F.; GODDARD, T.D.; HUANG, C.C.; COUCH, G.S.; GREENBLATT, D.M.; MENG, E.C.; FERRIN, T.E. UCSF Chimera-a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, v.25, p.1605-1612, 2004.

RAMOS, R. M. *et al.* Interaction of wild type, G68R and L125M isoforms of the arylamine-N-acetyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* with isoniazid: a computational study on a new possible mechanism of resistance. *Journal of molecular modeling*, v. 18, n. 9, p. 4013-4024, 2012.

ROCHA, J. A. *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, p. e0198476, 2018.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, p. 102433, 2020.

SHANG, H. *et al.* **Presença Prolongada de RNA viral de SARS-Cov- 2 em amostras fecais.** *The Lancet*. Março 19, 2020. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30083-2- Traduzido por Programa de Voluntariado Acadêmico da UFPR, in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013598/> Acesso em 05 janeiro 2025.

TAI, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, abr 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> >. Acesso em: 24 mai 2024.

SOLIS, F. J.; WETS, R. J.-B. Minimization by random search techniques. *Mathematics of operations research*, v. 6, n. 1, p. 19-30, 1981.

SOUZA, J.; FREITAS, Z.; STORPIRTIS, S. 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.

HANSEN, K. *et. al.* Benchmark Data Set for in Silico Prediction of Ames Mutagenicity. *J. Chem. Inf. Model*, v. 49, n. 9, p. 2077–2081, 2009.

JORGENSEN, W. L.; DUFFY, E. M. Prediction of drug solubility from structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 54, p. 355-366, 2002.

KITCHEN, D. B. *et al.* Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Design Strategies.

LIPSITCH, M., SWERDLOW, D. L., FINELLI, L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1194

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais do Brasil**: Nativas e Exóticas cultivadas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum. 2002.544p.

MAJUMDER, J.; MINKO, T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. **The AAPS journal**, v. 23, n. 1, p. 14, 2021.

MAKKAR, M. K.; SHARMA, S.; KAUR, H. Evaluation of *Mentha arvensis* essential oil and its major constituents for fungitoxicity. **Journal of food science and technology**, v. 55, n. 9, p. 3840-3844, 2018.

MCLINTOSH, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology and prevention. Disponível em : <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> > acesso em: 10 de novembro de 2024.

MENG, Xuan-Yu et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current computer-aided drug design**, v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011.

NASCIMENTO, P. *et. al.* Análise in -sílico da toxicidade de metabólitos da espécie *Melissa Officinalis* L.visando obtenção de novos fármacos. *Research, Society and Development*, v. 11, n.16, p. 1-8, 2022.

NASCIMENTO, C. *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.

OLIVEIRA, A.; NITSCHKE, C. **A protease principal de SARS-CoV-2 como alvo da droga**. *Chem.*, v. 30, p. 127377, 2020a.

OLIVEIRA, A.; PEREIRA, D.; SOL, X.; RIBEIRO, A.; RIBEIRO, C.; OLIVEIRA, L.; HILGENFELD, R. Estrutura cristalina da protease principal de SARS-CoV-2 fornece uma base para o projeto de inibidores melhorados de α -cetoamida. *Ciência*, v. 368, p. 409-412, 2020b.

OLIVEIRA, R.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, L.; OLIVEIRA, A.; ZHOU, Q. Base estrutural para o reconhecimento de SARS-CoV-2 por ACE humano de comprimento total. *Ciência*, v. 367, p. 1444-1448, 2020e.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Rede Regional de Vigilância Genômica de Covid-19**. Disponível em < <https://www.paho.org/pt/node/4951/rede-regional-vigilancia-genomica-covid-19>> acesso em 2024.

OPAS/OMS Brasil. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus) - Atualizada em 17 de abril de 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID19&Itemid=875.

ORD, M.; FAUSTOVA, I.; LOOG, M. 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.

PIMENTEL, L. *et al.* O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado. *Química Nova*, v. 29, p. 1138-1149, 2009.

PROSDOCIMI, F. *et al.* Bioinformática: manual do usuário. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 29, p. 12-25, 2002.

SOUZA, J.; FREITAS, Z.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

SULIMOV, A. V. *et al.* New Generation of Docking Programs: Supercomputer Validation of Force Fields and Quantum-Chemical Methods for Docking. *J. Mol. Graph. Model.*, v. 78, p. TAYLOR, R. D. *et al.* A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 16, n. 3, p. 151-166, 2002. Vol. 20, 2015.

SILVA, R.; CAVALCANTE, G. Potenciais alvos terapêuticos para covid-19: uma revisão integrativa. *Jornal de Ciências da Saúde -JCS HU-UFPI*, v.4, p.18-25, 2021.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2009.

VERMA, R. S. *et al.* Essential oil composition of menthol mint (*Mentha arvensis*) and peppermint (*Mentha piperita*) cultivars at different stages of plant growth from Kumaon region of Western Himalaya. **Open Access Journal of Medicinal and Aromatic Plants**, v. 1, n. 1, p. 13-18, 2010.

WANG, L. *et al.* Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International journal of antimicrobial agents*, v. 55, n. 6, p. 105948, 2020.

WATANABE, Y., *et al.* **Análise de glicano site-specific da espícula SARS-CoV-2.** *Ciência*. p. 369:330–3, 2020.

WALLACE, A; LASKOWSKI, R; THORNTON, J. 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 ΔG_{bind} (kcal/mol⁻¹) entre os constituintes químicos da planta *M. arvensis* com as proteínas ECA2, M^{Pro}, RBD e Spike do novo coronavírus Covid-19.

	ΔG_{bind}^a (kcal.mol ⁻¹)			
COMPOSTOS ORGÂNICOS	Proteína Eca	Proteína Mpro	Proteína RBD	Proteína Spike
Alpha-Fenchol	-4.5	-4.4	-5.0	-5.6
Alpha-Pinene	-4.7	-4.3	-5.2	-5.2
Beta-Bisabolene	-5.9	-5.7	-6.2	-5.9
Beta-Caryophyllene	-5.7	-5.1	-6.4	-6.6
Beta-Eudesmol	-3.9	-4.0	-5.4	-4.4
Beta-Myrcene	-3.8	-3.9	-4.5	-4.3
Beta-pinene	-4.6	-4.0	-5.1	-5.1
Beta- Ocimene	-4.2	-4.3	-5.2	-4.7
Carvone	-4.6	-4.6	-5.1	-5.1
Cis-Jasmone	-4.9	-4.6	-5.3	-5.5
Eugenol	-4.9	-4.7	-5.8	-5.8
Fenchone	-4.7	-4.5	-5.1	-5.4
Germacrene D	-5.6	-5.1	-6.6	-6.8
Hexenol	-3.4	-3.7	-4.1	-3.9
Isomenthol	-4.5	-4.8	-5.1	-5.5
Isopulegol	-4.7	-4.5	-5.6	-5.1
Isopulegone	-4.4	-4.6	-5.0	-5.4
Limonene	-4.9	-4.5	-5.8	-5.1
Linalool	-4.3	-4.4	-5.3	-5.3
Menthol	-4.7	-4.7	-5.0	-5.2
Menthyl-Acetate	-4.6	-4.7	-5.0	-5.3
Neo-Menthol	-4.5	-4.6	-5.2	-5.3
Piperitone	-4.7	-4.4	-5.3	-6.0
P-Menthone	-4.3	-4.2	-4.7	-5.3
Pulegone	-4.9	-5.0	-5.0	-5.7
Sabinene	-4.7	-4.4	-5.5	-5.0
Terpinen	-4.8	-4.6	-5.1	-5.7
Terpineol	-4.9	-4.6	-5.7	-6.0