

ANCORAGEM MOLECULAR COM BASE NO ABACAVIR: ESTRATÉGIA DE MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE PRÓ FÁRMACO PARA COMBATER A DENGUE***MOLECULAR DOCKING BASED ON ABACAVIR: A STRATEGY FOR STRUCTURAL MODIFICATION OF A DRUG TO COMBAT DENGUE***Israel de Souza Silva¹Eclair Venturini Filho²

RESUMO: O uso da ancoragem molecular é cada vez mais prevalente no meio científico, seja para encontrar novos medicamentos ou com a finalidade de atenuar possíveis efeitos adversos, criação de um fármaco mais eficaz. A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica e debilitante. Por se tratar de uma doença autolimitada a maioria dos afetados conseguem se recuperar sem maiores complicações. Entretanto, podem progredir para formas graves, e inclusive virem a óbito. Dessa forma, a dengue se apresenta com poucos tratamentos possíveis, sendo importante o desenvolvimento de alternativas eficazes. O presente estudo ambiciona uma diminuição de energia de ligação fármaco-alvo propondo modificações na estrutura do abacavir, um pró fármaco inibidor nucleosídico da transcriptase reversa, tendo como alvo biológico a proteína NE1 do vírus da dengue. Sendo assim, a ancoragem molecular foi realizada por meio do Autodock 1.5.7, onde foi avaliada a ligação fármaco-alvo. As modificações estruturais foram planejadas a partir do chemsketch, sendo utilizado ainda o Discovery Studio Visualizer, para ter a visualização em 3D das estruturas ancoradas. Após os cálculos computacionais foi obtido uma energia de afinidade de -5,0 kcal/mol do abacavir em relação ao alvo biológico escolhido, enquanto a estrutura 3 (abacavir-flavona) resultou em um aumento da afinidade de ligação chegando à -6,0 kcal/mol nas simulações de ancoragem molecular. Esse resultado indicou uma melhoria potencial para inibir a replicação do vírus da dengue.

Palavras-chave: Abacavir; Ancoragem; Autodock; Dengue; Modificações.

ABSTRACT: The use of molecular docking is increasingly prevalent in the scientific community, whether to find new drugs or to mitigate possible adverse effects, creating a more effective drug. Dengue is an acute, systemic and debilitating febrile disease. Since it is a self-limiting disease, most affected individuals recover without major complications. However, it can progress to severe forms and even death. Thus, dengue presents with few possible treatments, and the development of effective alternatives is important. The present study aims to reduce the drug-target binding energy by proposing modifications to the structure of abacavir, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor drug, whose biological target is the NE1 protein of the dengue virus. Therefore, molecular docking was performed using Autodock 1.5.7, where drug-target binding was evaluated. The structural modifications were planned based on

¹ Centro Universitário Salesiano – UniSales. Vitória/ES, Brasil. israeldesouzasilva21@gmail.com

² Centro Universitário Salesiano – UniSales. Vitória/ES, Brasil. efilho@souunisales.com.br

chemsketch, and Discovery Studio Visualizer was also used to visualize the anchored structures in 3D. After computational calculations, an affinity energy of -5.0 kcal/mol of abacavir was obtained in relation to the chosen biological target, while structure 3 (abacavir-flavone) resulted in an increase in binding affinity reaching -6.0 kcal/mol in molecular docking simulations. This result indicated a potential improvement in inhibiting dengue virus replication.

Keywords: Abacavir; Autodock; Dengue fever; Docking; Modifications.

1. INTRODUÇÃO

O registro mais antigo da dengue, foi encontrado em uma enciclopédia chinesa sobre sintomas e tratamentos, publicada inicialmente durante a Dinastia Chin (265 a 420 d.C.) e revisada formalmente em 610 d.C. (Dinastia Tang), e outra vez em 992 d.C., durante a Dinastia Sung do Norte, citado por Nobuchi em 1979 (Lara, 2020). A doença é transmitida principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, embora outra espécie, o *Aedes albopictus*, também tenha morfologia e capacidade proliferativa semelhantes. Este último é igualmente responsável por alguns surtos da doença em países do continente asiático, relatados por Rodhain e Rosen em 1997 (Luang-Suarkia, 2024).

O genoma do vírus da dengue, codifica uma poli proteína que é posteriormente clivada proteoliticamente em três proteínas estruturais e sete não estruturais (NE), essa é a forma na qual Chambers e seus colaboradores (1990) descrevem as estruturas do vírus, além disso, os locais de glicosilação em NE1 são fundamentais para a replicação viral. Estudos anteriores mostraram que a Asparagina-130 (Asn-130) é essencial para o crescimento viral e o efeito citopático nas células (Muylaert *et al.*, 1996; Whiteman *et al.*, 2010). Dessa forma, uma das soluções para atenuar os efeitos da dengue seria uma inibição da proteína não estrutural.

Observando o cenário de ancoragem molecular pode-se afirmar que é um artifício no qual se baseia em testes *in silico* usados para descobrir novos fármacos e até mesmo modificar moléculas já existentes, de acordo com Pinzi (2019). O encaixe ampara na identificação de novos compostos terapeuticamente importantes, avaliando possíveis interações ligante-alvo em nível ou esboçando relações estrutura-atividade. A princípio, foi desenvolvido para notar mecanismos de reconhecimento molecular entre moléculas pequenas e grandes. Entretanto, o uso e aplicação de softwares para descoberta de fármacos mudaram drasticamente nos últimos anos. Desta forma, é apropriado descrever como o acoplamento molecular foi principalmente utilizado para ajudar em tarefas de descoberta de fármacos.

O uso de ferramentas de ancoragem molecular é essencial para a otimização de fármacos existentes no mundo. Nesse sentido este estudo teve como objetivo reduzir a energia de ligação entre o abacavir, seus derivados modificados no presente estudo com o alvo biológico por meio de modificações moleculares no abacavir, um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa, utilizando como alvo biológico a proteína NE1 do vírus da dengue. Para isso, foi utilizado o software Autodock 1.5.7, permitindo avaliar a interação fármaco-alvo. As modificações estruturais foram desenhadas no Chemsketch, com suporte do Discovery Studio Visualizer para visualização tridimensional das estruturas ancoradas, facilitando a análise das interações moleculares propostas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DENGUE

A primeira epidemia registrada de febre hemorrágica da dengue (FHD) ocorreu em Manila, nas Filipinas, entre 1953 e 1954. Em apenas 20 anos, a doença se espalhou em forma epidêmica por todo o Sudeste Asiático. Na metade da década de 1970, a FHD já era uma das principais causas de hospitalização e morte entre crianças na região (OPAS, 2024).

Passou a ser uma das doenças tropicais negligenciadas, de acordo com Hotez e seus colaboradores (2009). A avaliação da distribuição espacial da doença permite gerar hipóteses explicativas sobre a persistência da condição em certas áreas geográficas, apesar dos inúmeros esforços para erradicar a doença. Algumas explicações para essa distribuição desigual das doenças, especificamente da dengue, têm sido propostas com base na avaliação dos determinantes sociais (Spiegel *et al.*, 2007; Kawachi, 2002; Böhm *et al.*, 2016). De acordo com Catão (2009) citado por Souza (2022), essa ligação entre a doença e o ambiente é especialmente evidente em áreas onde os sistemas técnicos são menos desenvolvidos, o que inclui a falta de infraestrutura básica, serviços de saúde pública, educação e informações para a população. Nesses locais, a ausência de um ambiente artificial planejado e controlado facilita a propagação da doença. Já em regiões onde esses sistemas técnicos estão implementados, cria-se um espaço planejado para reduzir fatores que favorecem a dengue, tornando mais difícil a sobrevivência e transmissão do vírus.

2.1.1. Dados de infecções por dengue

Os dados mais recentes sobre a dengue revelam um aumento alarmante nos casos na região das Américas. Até a 36ª semana epidemiológica de 2024, foram registrados mais de 11,7 milhões de casos de dengue, um número que é duas vezes e meia superior ao total de casos do ano anterior (2023), que teve cerca de 4,6 milhões de casos (OPAS, 2024).

A dengue é uma doença transmitida por mosquitos, e a diversidade de sorotipos do vírus, junto com a urbanização e mudanças climáticas, contribui para a propagação contínua da doença (OPAS, 2024). As medidas de controle se tornam ainda mais cruciais. Elas devem abranger tanto o combate ao vetor, que é o mosquito *Aedes aegypti*, quanto o atendimento médico adequado para os pacientes, especialmente aqueles que apresentam formas graves da doença. A gravidade dos sintomas e os efeitos nocivos dos diferentes sorotipos do vírus tornam essa abordagem fundamental para reduzir a taxa de mortalidade e melhorar a saúde pública (OPAS, 2024; WHO, 2017).

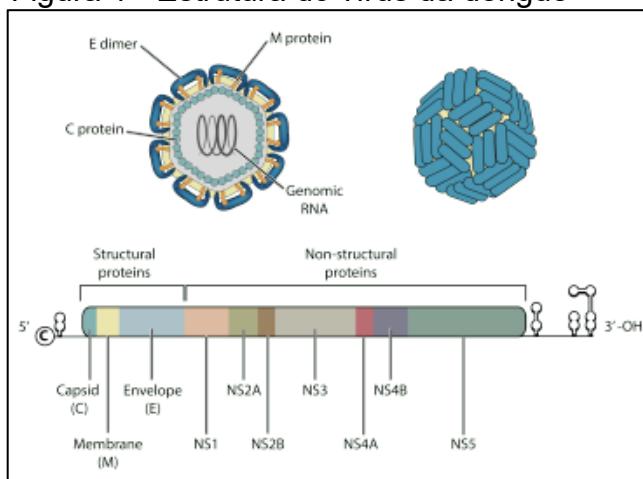
2.1.2. Tratamento

Historicamente, o tratamento da dengue começou com uma abordagem sintomática, sem antivirais específicos, focando na administração de analgésicos e antitérmicos. Com o tempo, a descoberta de que **anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)** e salicilatos aumentam o risco de hemorragias levou a uma reavaliação das diretrizes de tratamento. Atualmente, a gestão da dengue ainda é predominantemente sintomática, com ênfase na hidratação e no controle da febre com paracetamol. A pesquisa continua em busca de antivirais eficazes e abordagens terapêuticas inovadoras, como o uso de anticorpos monoclonais, que podem oferecer novas opções no tratamento da doença (Singhi, 2007).

2.1.3. Estrutura do Vírus da dengue

O vírus da dengue é um arbovírus, transmitidos por picadas de insetos, pertencente ao gênero Flavivírus e família Flaviviridae (Espinal *et al.*, 2019). O genoma do vírus da dengue, codifica uma poli proteína que é posteriormente clivada proteoliticamente em proteínas estruturais: capsídeo (C), membrana (M), envelope (E), e sete não estruturais (NE): NE1, NE2A, NE2B, NE3, NE4A, NE4B e NE5. Na Figura 1 é possível observar a estrutura do vírus da dengue.

Figura 1 - Estrutura do vírus da dengue



Fonte: Lima (2021)

As proteínas estruturais são responsáveis pela formação da estrutura do vírus, enquanto as proteínas não estruturais desempenham um papel crucial na replicação viral, dessa forma, Rodenhuis e seus colaboradores (2010), descrevem os processos estruturais do vírus da dengue, além disso, os locais de glicosilação em NE1 são fundamentais para a replicação viral. Três desses locais estão situados nos resíduos Asn130, Asn175 e Asn207 em NE1 (Avirutnan *et al.*, 2006)

O resíduo Asn-207 desempenha um papel importante na secreção e expressão da proteína na superfície celular, enquanto o Asn-130 é crucial para a estabilidade estrutural de NE1 e sua interação com proteínas do complemento (Somnuke *et al.*, 2011). Estudos anteriores mostraram que o Asn-130 é essencial para o crescimento viral, a secreção de NE1 e o efeito citopático nas células.

Experimentos *in vivo* demonstraram que a ausência do Asn-130 em NE1 resulta em uma infecção atenuada pelo vírus da dengue em camundongos (Muylaert *et al.*, 1996; Whiteman *et al.*, 2010). Pesquisas recentes trouxeram novas luzes sobre as proteínas estruturais do vírus da dengue (DENV) e o papel da glicosilação em sua replicação. O genoma do DENV codifica três proteínas estruturais (Yap *et al.*, 2017). Além disso, descobertas recentes sublinharam a importância de resíduos específicos, como Asn-130 e Asn-207, na manutenção da integridade estrutural e funcionalidade da proteína. O Asn-130 é particularmente crucial para a estabilidade da proteína e sua interação com o sistema, o que sugere que o direcionamento a esses locais de glicosilação pode abrir novas vias para intervenções terapêuticas (Yap *et al.*, 2017).

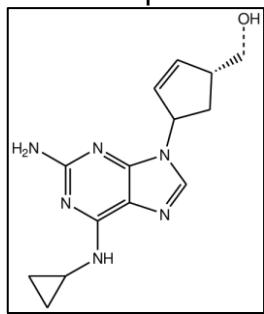
2.2. ABACAVIR

O abacavir é um medicamento aprovado pela *Food and drug administration* (FDA) para o tratamento da infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), sendo utilizado em conjunto com outros antirretrovirais. Assim como outros inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (NRTIs), o abacavir é geralmente administrado em combinação com outros medicamentos para o HIV (Park *et al.*, 2018; Greig; Deeks, 2015). Embora o abacavir seja um tratamento seguro e eficaz para o HIV, cerca de 5% da população corre o risco de desenvolver reações de hipersensibilidade potencialmente graves ao abacavir (Hetherington *et al.*, 2001; Vilcarino *et al.*, 2024).

Os sintomas sugerem que essas reações fossem imunomediatas, levou vários anos de uso generalizado para identificar preditores genéticos dessa hipersensibilidade. Um alelo variante no gene *human leukocyte antigens* (HLA), uma parte crucial do sistema imunológico, foi fortemente associado ao risco de desenvolver essa reação adversa ao abacavir (Mallal *et al.*, 2008; Demoly *et al.*, 2014). Além disso, a administração de abacavir é relativamente contraindicada em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, classificados como classe B ou C na escala de Child-Pugh, devido à ausência de estudos que comprovem sua segurança nessa população (Yuen *et al.*, 2008).

De acordo com Dwivedi e Kushnoor em 2011, o abacavir possui a fórmula estrutural $C_{14}H_{18}N_6O$ e um peso molecular de 286,3323 g/mol, com nomenclatura IUPAC dado por [(1R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino) purina-9-il]-1-ciclopent-2-enil] metanol (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura química do Abacavir



Fonte: Pubchem (2019)

2.2.1. Mecanismo de ação

O abacavir é um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa, especificamente um análogo da guanosina, conhecido como 2'-desoxiguanosina carbocíclica. O efeito antiviral do abacavir é atribuído ao seu metabólito ativo intracelular, o carbovir-trifosfato, que atua interferindo na DNA polimerase dependente de RNA do HIV, também conhecida como transcriptase reversa, resultando na inibição da replicação viral (Anderson *et al.*, 2003). O carbovir-trifosfato (CBV-TF) é incorporado ao DNA viral durante a transcrição reversa, substituindo a guanosina. Essa incorporação leva à terminação prematura da cadeia de DNA, uma vez que o metabólito não possui um grupo 3'-hidroxila essencial para a adição de nucleotídeos subsequentes.

Estudos de ancoragem molecular demonstraram como o abacavir se liga ao sítio ativo da transcriptase reversa do HIV bloqueando a adição de nucleotídeos ao DNA viral (Bennett *et al.*, 2008). Essa interação é crucial para a eficácia do abacavir, uma vez

que impede a replicação e, consequentemente, a progressão da infecção. Pesquisas adicionais mostram que o uso de abacavir em combinação com outros antirretrovirais, como inibidores de protease e outros inibidores de transcriptase reversa, pode resultar em sinergismo, aumentando a eficácia do tratamento em pacientes infectados pelo HIV (Miller *et al.*, 2005).

2.2.2. Farmacocinética (ADME)

2.2.2.1. Absorção

O abacavir é absorvido de maneira rápida e em grande parte após a ingestão oral, com uma taxa de absorção de 83%. Quando administrado em uma dose de 300 mg duas vezes ao dia, a concentração máxima no plasma (C_{max}) atingiu $3,0 \pm 0,89 \mu\text{g/mL}$, e a área sob a curva (AUC) foi de $6,02 \pm 1,73 \mu\text{g} * \text{h/mL}$ (Yuen *et al.*, 2008).

2.2.2.2. Distribuição

De acordo com Yuen e seus colaboradores (2008), o volume de distribuição do abacavir após administração intravenosa é de $0,86 \pm 0,15 \text{ L/kg}$. Aproximadamente 50% do medicamento se liga às proteínas plasmáticas, e essa ligação não depende da concentração do fármaco no plasma.

2.2.2.3. Metabolização

O abacavir é amplamente metabolizado no fígado, com menos de 2% sendo excretado na urina como fármaco inalterado. O metabolismo do abacavir ocorre principalmente através de duas vias: uridina difosfato glucuronosiltransferase e álcool desidrogenase, resultando na formação de dois metabólitos inativos: o glucuronídeo, e o carboxilato. A meia-vida de eliminação terminal do abacavir é de aproximadamente 1,5 horas.

As concentrações mínimas médias de CBV-TF são equivalentes, independentemente de o abacavir ser administrado em uma dose de 600 mg uma vez ao dia ou 300 mg duas vezes ao dia (Yuen *et al.*, 2008).

2.2.2.4. Excreção

A excreção é de 82,2% (1,2% inalterada) na urina e 16% nas fezes. A meia-vida do medicamento é de $1,54 \pm 0,63$ horas. O abacavir forma dois metabólitos inativos: o glucuronídeo, que corresponde a cerca de 36% da dose excretada na urina, e o carboxilato, responsável por aproximadamente 30% da dose urinária. Os outros 15% de metabólitos presentes na urina são menores, cada um representando menos de 2% da dose total. A eliminação fecal responde por cerca de 16% da dose administrada (Yuen *et al.*, 2008).

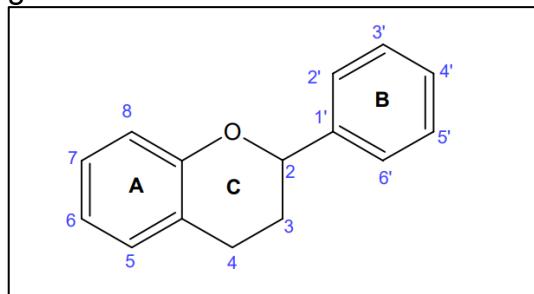
2.3. FLAVONOIDES

Os flavonoides são metabólitos secundários originários de uma grande variedade de plantas e frutos, e seus derivados correspondem a mais de um terço das novas moléculas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) (Cataneo, 2020).

A descrição desse grupo específico de metabólitos são moléculas de baixo peso molecular que possuem uma estrutura básica (C6-C3-C6). Essa estrutura é formada

por dois anéis fenólicos (A e B), conectados por um anel heterocíclico de pirano (anel C), descrito dessa forma por Cataneo em 2020 (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura base dos flavonoides



Fonte: Marisa (2009)

No âmbito dos fitoterápicos, os flavonoides têm um papel de destaque no desenvolvimento de medicamentos, graças às suas propriedades de inibição de enzimas, como a lipoxigenase, a ciclooxygenase (COX), a aldose redutase e várias enzimas envolvidas na metabolização de fármacos, como as enzimas do citocromo P450. Essas inibições podem contribuir para a redução de processos inflamatórios e para a proteção contra diversas doenças. Eles também exercem proteção contra microrganismos patogênicos, apresentando ações antifúngicas e antivirais, como demonstrado por Huber e Rodriguez-Amaya (2008) apud Gonçalves e seus colaboradores (2023).

Nos últimos anos, o efeito dos flavonoides contra arbovírus de relevância médica tem sido amplamente investigado, especialmente devido ao surgimento e ressurgimento de vírus transmitidos por picadas de hematófagos, como os causadores da dengue, zika, chikungunya e febre amarela (Espinal *et al.*, 2019). A inibição da replicação do vírus da Dengue (DENV) por flavonoides está em consonância com estudos anteriores, que demonstraram que esses compostos atuam como inibidores não competitivos de proteases envolvidas no processo de replicação viral, como a NE2B e NE3 do vírus DENV (De Sousa *et al.*, 2015).

Isso sugere que essa classe de compostos pode impactar a replicação viral, indicando um possível mecanismo de ação antiviral. Além disso, análises *in silico* indicaram que esses compostos têm a capacidade de se ligar às proteínas não estruturais do DENV, reforçando a hipótese de interferência na replicação viral (Hassandarvish *et al.*, 2016; Moghaddam *et al.*, 2014; Zandi *et al.*, 2012).

2.4. ANCORAGEM MOLECULAR

A ancoragem molecular é uma técnica usada para investigar como moléculas com atividade biológica se ligam aos seus alvos biológicos. Esse processo envolve dois componentes principais: um algoritmo de busca, responsável por examinar diferentes conformações e orientações das moléculas dentro da proteína alvo, e uma função de avaliação, que calcula as afinidades de ligação das conformações geradas, ajudando a entender como ocorre a ligação ao alvo biológico (Coutinho; Morgan, 2007).

Os métodos de ancoragem analisam o comportamento de uma molécula em nível atômico dentro do sítio ativo de uma proteína, levando em consideração sua conformação, a maneira como o ligante se move no sítio ativo e avaliando a afinidade de ligação. Identificar a localização do sítio de ligação antes da etapa de acoplamento

aumenta significativamente a eficiência do encaixe. Muitas vezes, o sítio de ligação é explorado antes que os ligantes sejam efetivamente engatados nele (Meng *et al.*, 2011). O objetivo da pesquisa em ancoragem é encontrar novas conformações do ligante dentro do sítio ativo do alvo biológico e calcular a energia de ligação entre o complexo alvo biológico-ligante, como descrito por Kitchem e colaboradores (2004).

A identificação de moléculas é um processo bastante complexo, no qual tanto o alvo biológico quanto o ligante sofrem mudanças conformacionais que precisam ser analisadas pelos algoritmos de ancoragem, conforme descrito por Coutinho e Morgan (2007). Em geral, moléculas menores podem adotar várias conformações de baixa energia. Com o tempo, os algoritmos empregados em aplicativos de ancoragem têm se tornado mais avançados, incorporando a flexibilidade do ligante, o que melhora a precisão e qualidade do método (Rodrigues *et al.*, 2012).

É essencial destacar o captopril, um fármaco que representa um marco no desenvolvimento de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Derivado de um peptídeo encontrado no veneno de serpentes, o captopril surgiu como resultado de pesquisas inovadoras que utilizaram métodos computacionais para identificar e otimizar suas propriedades farmacológicas. Essa abordagem pioneira foi liderada pelo professor Sérgio Henrique Ferreira, um renomado médico e pesquisador da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), recebendo o auxílio de John Vane (Bakhle; Ferreira, 2023). Ferreira é amplamente reconhecido como um dos farmacologistas mais influentes do Brasil, cuja contribuição foi fundamental para a transformação da prática clínica. Atualmente, os inibidores da ECA, incluindo o captopril, são amplamente reconhecidos como uma classe essencial de medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca. Sua utilização não apenas melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também reduz significativamente a mortalidade associada a essas condições. A história do captopril ilustra como a pesquisa interdisciplinar, aliando farmacologia, biologia e ciência computacional, pode levar a avanços terapêuticos que mudam o panorama do tratamento de doenças cardiovasculares (Villarreal *et al.*, 2023).

Da mesma forma, pode ser destacado o sucesso com o saquinavir que foi o primeiro inibidor de protease criado para o tratamento do HIV, revolucionando a abordagem terapêutica dessa doença ao introduzir a combinação de medicamentos. Essa estratégia resultou em uma melhoria significativa na sobrevida dos pacientes. O bloqueio da protease do HIV impede o vírus de se replicar e amadurecer, interrompendo seu ciclo de vida (Pereira, Vale, 2022). A pesquisa para o desenvolvimento do saquinavir também se beneficiou de abordagens computacionais, que foram fundamentais para a identificação de estruturas moleculares com potencial antiviral. A modelagem molecular e as simulações computacionais permitiram que os pesquisadores previssem interações entre o fármaco e a protease do HIV, otimizando a eficácia e a segurança do medicamento (Kaldor *et al.*, 1997).

2.4.1. Regra dos cinco de Lipinski e Regra de Veber

A Regra de Lipinski é fundamental para a avaliação rápida e eficiente da viabilidade de uma molécula como fármaco. Seus parâmetros, amplamente aceitos, são valorizados por serem simples, rápidos e de baixo custo. Reconhecidas como um padrão de referência, essas regras são baseadas em pesquisa e documentação sólidas, o que permite uma avaliação eficaz das propriedades farmacocinéticas dos

compostos. Compostos que seguem essas regras têm maior probabilidade de serem bem absorvidos pelo organismo quando administrados por via oral. As propriedades referentes às regras de Lipinski são estabelecidas por meio de análises estruturais e softwares amplamente disponíveis (Kerns, 2015).

Segundo a Regra de Lipinski, um composto pode ter permeação ou má absorção pelo organismo se o seu peso molecular for superior a 500 g/mol; se seu coeficiente de partição calculado (*cLogP*) for maior que 5; se o número de grupos aceptores de hidrogênio exceder 10 (contando átomos de N e O) e se o número de grupos doadores de hidrogênio for maior que 5 (contando grupamentos OH e NH) (Lipinski *et al.*, 1997). Todos os valores são múltiplos de 5, o qual representa o nome conhecido como a "regra dos cinco" (Santos; Gonsalves; Araújo, 2017).

As regras de Veber para que obtenha uma boa biodisponibilidade oral em ratos são as seguintes: os compostos devem conter 10 ligações rotacionáveis no máximo; área de superfície polar (ASP) menor ou igual a 140 Å²; ou um total de 12 ligações de hidrogênio (aceptores mais doadores) no máximo (Veber *et al.*, 2002). Esses indicadores são de fácil identificação, já que as ligações que rotacionam e o número de átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio podem ser manifestados visualmente e calculados com o auxílio do software SwissADME, Avogadro e Chemskech (Kerns, 2015).

A aplicação das regras de Lipinski e Veber tem sido amplamente utilizada no desenvolvimento de fármacos, ajudando a identificar compostos com potencial terapêutico e boa biodisponibilidade oral. Por exemplo, no desenvolvimento da atorvastatina, um medicamento utilizado para controle do colesterol, a Regra dos Cinco foi essencial para ajustar características de solubilidade e absorção, garantindo um perfil adequado para administração oral (Lipinski *et al.*, 2000). Outro exemplo é o desenvolvimento do celecoxibe, um anti-inflamatório não esteroidal, onde a Regra de Veber foi aplicada para reduzir a área de superfície polar e o número de rotações livres, aprimorando a absorção sem comprometer a eficácia (Veber *et al.*, 2002). Essas regras são agora padrão na triagem de novos compostos, guiando os pesquisadores na otimização de propriedades físico-químicas essenciais para a eficácia e segurança dos medicamentos em humanos.

2.4.2. Interação Proteína-Ligante

Pesquisas sobre a especificidade das enzimas levaram Emil Fischer, em 1894, a propor a ideia de que as enzimas apresentavam uma complementaridade estrutural aos seus substratos, encaixando-se de forma especial, como uma chave e fechadura, conforme citado por Nelson e Cox em 2014. Essa concepção de complementaridade foi estendida também para as interações entre fármacos e seus alvos biológicos.

Entretanto, o modelo de chave e fechadura sugere que proteínas e ligantes são entidades estáticas, ignorando a flexibilidade molecular. É sabido que tanto as proteínas quanto os ligantes podem adotar diversas conformações durante a interação. Uma teoria que explica esse fenômeno é a teoria do encaixe induzido, que propõe que, durante a interação, o alvo biológico pode analisar diferentes conformações do ligante dentro do sítio de ligação (Verli; Barreiro, 2005).

Portanto, o estudo da interação entre proteína e ligante é essencial para o sucesso no desenvolvimento e descoberta de fármacos modernos. A formação de um complexo proteína-ligante ocorre quando o ligante possui alta afinidade e especificidade de

ligação com a proteína. A afinidade e especificidade entre o alvo biológico e o ligante são determinadas por interações intermoleculares, como forças de Van der Waals, interações hidrofóbicas, iônicas ou eletrostáticas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes (Guryanov *et al.*, 2016). Dessa forma, é possível citar a energia livre de ligação, que é uma propriedade termodinâmica que avalia a quantidade de energia associada à interação entre duas moléculas (Rebouças, 2018).

As ligações de hidrogênio desempenham um papel crucial em sistemas biológicos, mantendo a estrutura das proteínas. Por outro lado, as ligações covalentes em sistemas biológicos são raramente desfeitas. Fármacos que interagem por meio de ligações covalentes podem inativar o sítio do alvo biológico ou inibir completamente a atividade das enzimas (Barreiro; Fraga, 2014).

Complexos nos quais o ligante demonstra alta afinidade com o sítio ativo do alvo biológico exibem as seguintes características: elevado grau de complementaridade estérica entre o ligante e o sítio ativo; forte complementaridade das propriedades associadas às superfícies de contato entre a proteína e o ligante; formação de ligação com uma conformação energicamente favorável; e reduzidas interações repulsivas entre a proteína e o ligante. Uma abordagem para avaliar a interação de potenciais agentes farmacêuticos com proteínas ou outras formas de alvos biológicos de forma eficiente é através de métodos computacionais, como o método de ancoragem (Coutinho; Morgan, 2007).

3. METODOLOGIA

O presente estudo é de cunho quantitativo, e parte da pesquisa foi realizada com métodos computacionais que utilizam algoritmos e estatísticas matemáticas, dessa forma foi realizada uma pesquisa explicativa com a intenção de propor novas estruturas de fármacos partindo do abacavir e flavonoides, tendo como alvo principal a NE1. Vale ressaltar que metodologias utilizadas provêm de estudos publicados na revista química nova em que Victor Batista e seus colaboradores (2021), descreveram os processos para otimização, construção e ancoragem, além de Rhanna Victória e seus colaboradores que detalharam o planejamento de fármacos contra a Covid-19 (2022).

3.1 OBTENÇÃO DO PRÓ FÁRMACO BASE E PROPOSTA DE MODIFICAÇÕES

Figura 4 – Organograma do processo para obtenção e modificação do fármaco



Fonte: Autoria própria (2024)

A seleção do método de otimização molecular mais adequado é um passo crucial, pois influencia diretamente na confiabilidade dos resultados alcançados. É fundamental assegurar que as estruturas químicas otimizadas possuam a menor energia possível, garantindo assim a estabilidade da conformação molecular.

I- Foi acessado o domínio <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=3upr&template=ligands.html&l=1.1>, esse domínio possui o alvo biológico do abacavir, dessa forma, foi seguido as abas **LIGANDS**, logo abaixo foi selecionado **1KX 277(A)**, a página irá mostrar as ligações que o abacavir faz com o HLA.

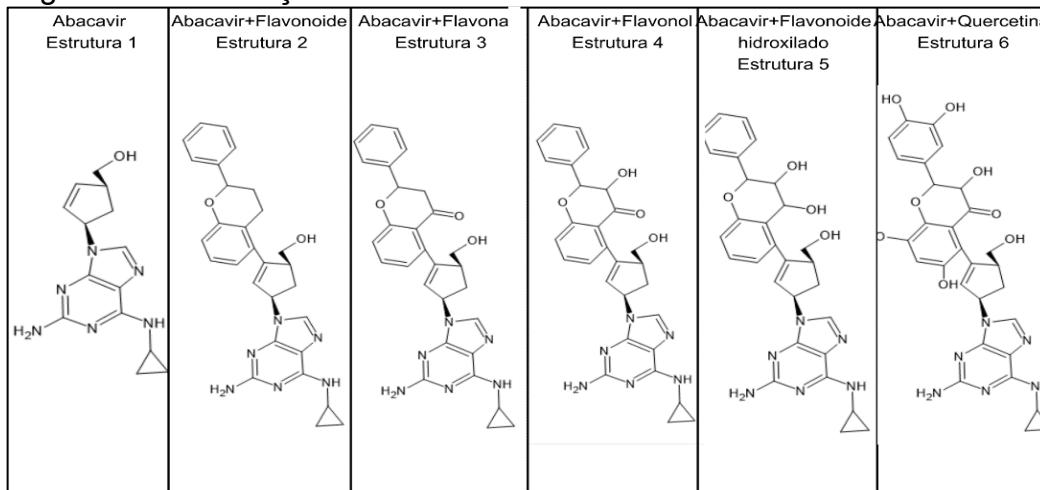
II- Foi aberto o site <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.390063.html> que continha a estrutura do abacavir, sendo baixado em formato (.mol), necessário para reconhecimento do programa *chemsketch*.

III- Com o programa *chemsketch* aberto, foram seguidas as seguintes abas **FILE**, **OPEN**, onde foi selecionada a estrutura em formato (.mol) e feita as modificações definidas previamente.

IV- A opção **3D VIEWER** foi selecionada e a página redirecionada para o plano em 3D. Já no plano 3D foram selecionadas as abas **FILE**, **SAVE AS**, e selecionado o formato .mol, assim que concluído foi salvo, na aba **SALVAR**.

V- O abacavir foi modificado em 5 modelos diferentes e 1 modelo do abacavir, levando em consideração a sua estrutura de ligação, e estão representadas na Figura 5.

Figura 5 - Modificações do abacavir



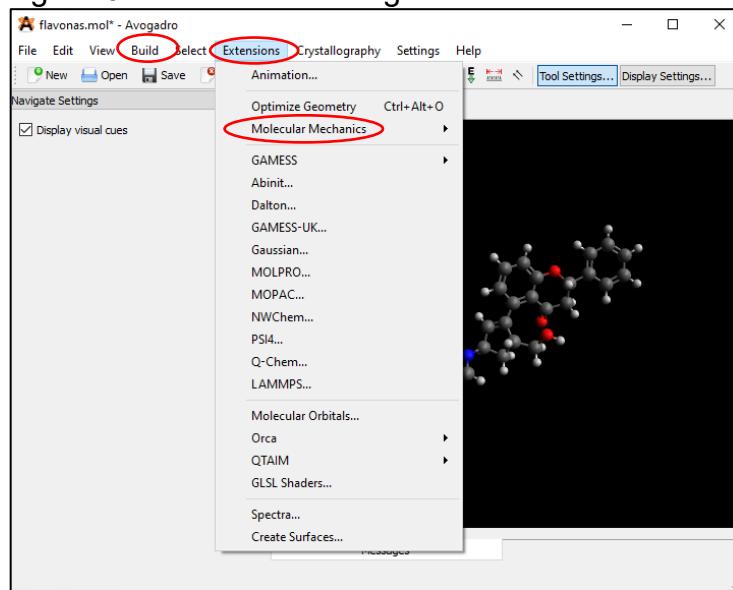
Fonte: *Chemsketch* (2024)

VI- Com a estruturas construídas, foi selecionado o domínio <http://www.swissadme.ch/> sendo possível visualizar seus valores e violações na regra de Lipinski.

VII- Para simular esses valores, foi ingressado na pasta **IMPORT**, **ESCOLHER ARQUIVO**, e selecionado os arquivos em formato .mol, ao clicar com o botão esquerdo na seta de play, a estrutura foi convertida em SMILES no quadro ao lado direito. Logo depois, a aba **CORRER** ficou vermelha em que foi a próxima aba escolhida.

VIII- Com o programa Avogadro aberto, foram seguidas as abas **FILE**, **OPEN**, e selecionado o arquivo modificado pelo *chemsketch*. Dessa forma, foi aberta a molécula em .mol e adicionado os hidrogênios do seguinte modo: **BUILD**, **ADD HYDROGENS**. Sendo testadas as conformações da molécula selecionada em: **EXTENSIONS**, **MOLECULAR MECHANICS**, **CONFORMER SEARCH**, não houve alterações nas configurações, apenas escolhido **OK**, minimizando assim a energia da estrutura (Figura 6).

Figura 6 - Interface do Avogadro

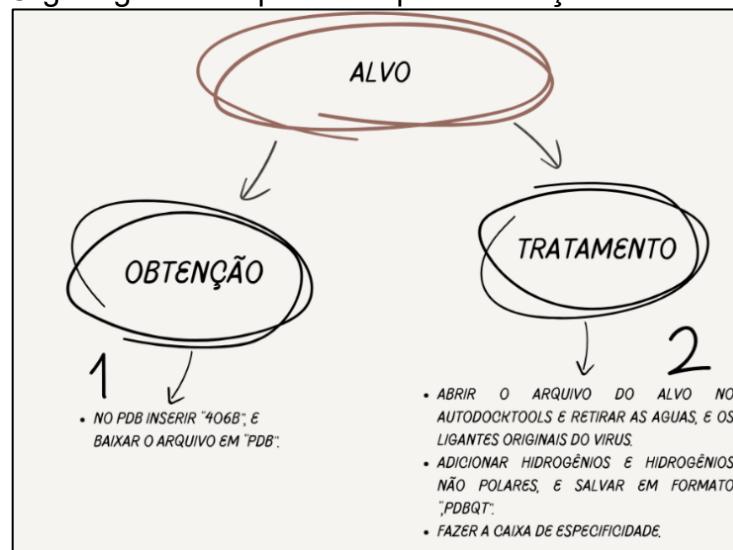


Fonte: Avogadro (2024)

IX- O Avogadro encontrou a melhor posição de torção possível, foi carregada uma barra na tela e feito o download em **FILE**, **SAVE AS**, além de selecionado o formato .pdb, e **SALVAR**.

3.2 OBTENÇÃO E TRATAMENTO DO ALVO BIOLÓGICO.

Figura 7 – Organograma do processo para obtenção e tratamento do alvo



Fonte: Autoria própria (2024)

Primariamente foi selecionada o vírus da dengue com a sua proteína não estrutural (4O6B), pois foi o alvo biológico escolhido para as estruturas propostas se ligarem.

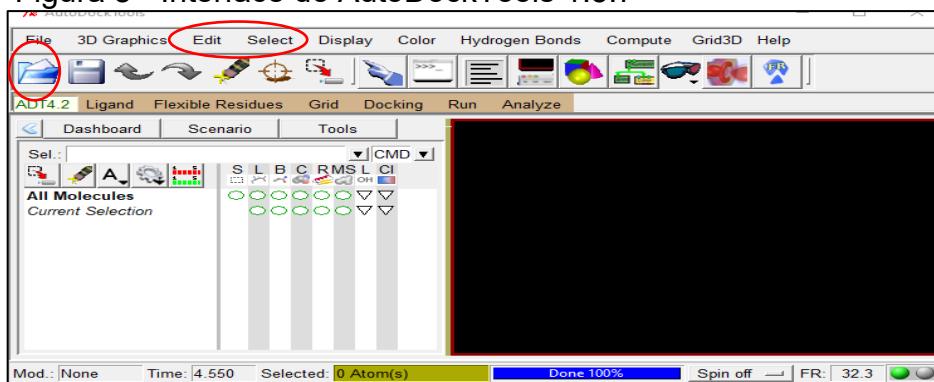
I- Foi feito o acesso ao site *Protein Data Bank* (PDB) <https://www.rcsb.org/> (RCSB, 2013) e inserido o código 4O6B (proteína viral da dengue) na barra de busca do site.

II- O site redirecionou para outra página, ao canto direito foi selecionado **BAIXAR ARQUIVOS**, e logo após **PDB FORMAT**.

III- Foi feito o *download* do arquivo. Assim sendo selecionada, obtida e iniciada a estrutura no aplicativo *Discovery Studio Visualizer*.

IV- O tratamento do alvo biológico foi conduzido pelo programa AutoDockTools 1.5.7. Assim, com o arquivo que foi feito *download* no *Protein Data Bank*, foi selecionado: **READ MOLECULE OR PYTHON SCRIPT**, foi aberto o arquivo que havia o alvo biológico. Em seguida, foi selecionado **EDIT, DELETE WATER**, e logo após, **SELECT, SELECT FROW STRING, RESIDUES SETS, LIGAND, ADD, DISMISS** (Figura 8).

Figura 8 - Interface do AutoDockTools 1.5.7



Fonte: AutoDockTools (2024)

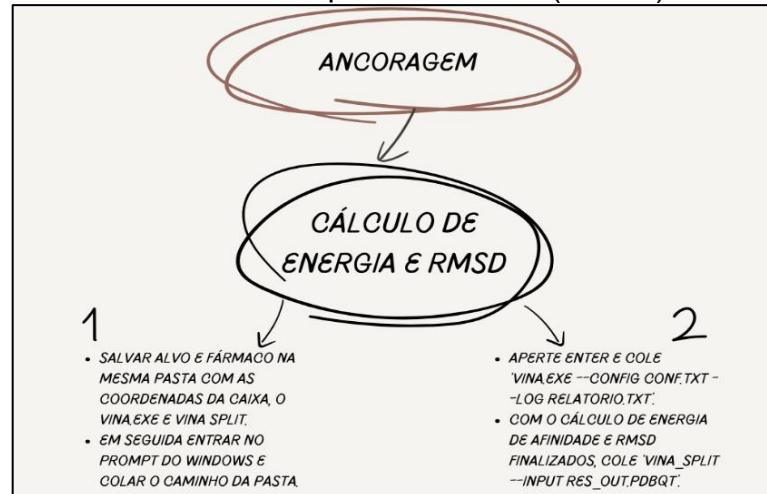
V- Com os ligantes destacados no quadro negro, foi selecionado **EDIT, DELETE, DELETE SELECTED ATOMS, CONTINUE**. Seguindo novamente **EDIT, HYDROGENS, ADD, OK**. Dessa forma, foi adicionado hidrogênios à estrutura, **EDIT, HYDROGENS, MERGE NON POLAR, OK**. Para finalizar o tratamento foi escolhido, **GRID, MACROMOLECULE, CHOOSE**, foi selecionado o nome do alvo no quadro e **SELECT MOLECULE**, seguidamente, foi salvo o arquivo no formato .pdbqt.

VI- Posteriormente foi escolhido, **GRID, MACROMOLECULE, OPEN**, e selecionado o arquivo do alvo em .pdbqt, assim que o programa abriu o alvo, foi selecionado + ao lado do nome do alvo biológico, na qual abriu os componentes do alvo, sendo encontrado o componente ASN130. Com ele selecionado ficou destacado sua posição no quadro negro em amarelo, em seguida, foi selecionada a opção **GRID, GRID BOX** que direcionou uma caixa de coordenadas, conhecida como a caixa de especificidade do seu alvo, foi alterado os algoritmos até que se ajustasse ao componente desejado.

VII- No caso do alvo 4O6B em que a proposta foi de interagir com o ASN130, as coordenadas do grid foram passadas para o bloco de notas.

3.3 ANCORAGEM MOLECULAR

Figura 9 – Organograma dos cálculos computacionais de energia de afinidade e Root-Mean-Square Deviation (RMSD)



Fonte: Autoria própria (2024)

I- Com o alvo e ligantes tratados, foram selecionados e colocados na mesma pasta (indicado fazer uma pasta para cada ligante diferente), além do bloco de notas com as coordenadas e o aplicativo vina.exe, e vina.split.

II - Em seguida foi teclado o comando **WINDOWS+R** para abrir o prompt de comando do computador e nele foi escrito **CMD**, dessa forma, foi copiado o caminho da pasta onde se encontra o ligante e alvo, digitado **CD** no prompt, dado um espaço e colado o caminho da pasta, **ENTER**.

II- O sistema logo reconheceu a pasta, logo após o reconhecimento foi colado o comando **VINA.EXE --CONFIG CONF.TXT --LOG RELATORIO.TXT**, o próprio sistema abriu caminhos e calculou as energias de afinidade (Figura 10).

Figura 10 - Interface dos cálculos iniciados

```

C:\Windows\system32\cmd.exe -vina.exe --config conf.txt --log relatorio.txt
Microsoft Windows [versão 10.0.19045.5011]
(c) Microsoft Corporation. Todos os direitos reservados.

C:\Users\Ziel>d C:\Users\Ziel\Downloads\flavonoide

C:\Users\Ziel\Downloads\flavonoide>vina.exe --config conf.txt --log relatorio.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1096406784
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|
**
```

Fonte: Prompt de comando (2024)

III- Em seguida, com os cálculos finalizados foi colado o seguinte comando: **VINA_SPLIT --INPUT RES_OUT.PDBQT, ENTER**, o programa fez separações diferentes de cada conformação de acordo com a afinidade do alvo selecionado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 DADOS FARMACOCINÉTICOS

Era esperado que as estruturas analisadas não apresentassem nenhuma violação tanto das regras de Lipinski quanto das de Veber, já que as regras de ambos estudiosos são para garantir a sua forma ativa por via oral, dessa forma, as estruturas 1 e 2 seguiram rigorosamente esses critérios, não apresentando violações. Assim, foram classificadas como as melhores estruturas do ponto de vista farmacocinético, atendendo perfeitamente aos parâmetros estabelecidos.

No entanto, a estrutura 3 apresentou uma violação em relação ao peso molecular (PM), que ultrapassou o limite de 500,00 g/mol. As estruturas 4, 5 e 6, por sua vez, também excederam esse limite de PM e apresentaram violação na área de superfície polar (ASP), ambos valores encontram-se disponíveis (Tabela 1). Essas violações frequentes no peso molecular podem ser atribuídas ao fato de se tratarem de moléculas grandes e complexas, compostas por elementos pesados como os nitrogênios e oxigênios, além de, apresentarem grupos funcionais como oxigênios, anéis benzênicos e hidroxilas. Essa composição elevada e a presença de grupos funcionais volumosos acabam contribuindo para o aumento do peso molecular e para o desvio dos parâmetros farmacocinéticos esperados.

Tabela 1 - Dados farmacocinéticos calculados pelo SwissADME para o abacavir e as modificações propostas, energia de afinidade com o vina.split

Estruturas/Parâmetros	Peso molecular (g/mol)	Nº Ligações Rotacionais	HBD	HBA	ASP (Å ²)	LogP _(c)	Afinidade com alvo kcal/mol
Abacavir 1	286,33	4	3	4	101,88	0,82	-5,0 kcal/mol
Abacavir+Flavonoide 2	494,59	6	3	5	111,11	3,55	-5,4 kcal/mol
Abacavir+Flavonas 3	508,57	6	3	6	128,18	3,02	-6,0 kcal/mol
Abacavir+Flavonol 4	524,57	6	4	7	148,41	2,33	-5,7 kcal/mol
Abacavir+ Flavonoide hidroxilado 5	526,59	6	5	7	151,57	2,01	-5,9 kcal/mol
Abacavir+Quercetina 6	588,57	6	8	11	229,33	0,84	-5,3 kcal/mol

Fonte: Autoria própria (2024)

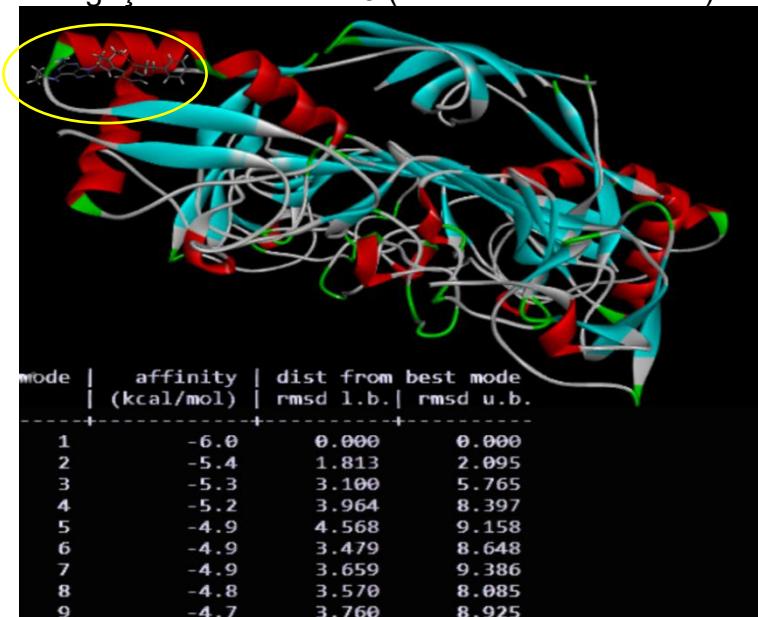
4.2 ANCORAGEM MOLECULAR

Através de simulações computacionais realizadas com o AutoDockTools 1.5.7, BIOVIA, Vina, Vina.split foi possível identificar um aumento na afinidade do fármaco modificado e a estrutura NE1. Segundo Ferreira e seus colaboradores (2015), a

ancoragem molecular permite prever interações enzimáticas com alta precisão, possibilitando uma análise detalhada da afinidade de ligação. A análise da afinidade de ligação entre o abacavir e o alvo NE1, antes e após as modificações estruturais, é um aspecto crucial para entender o potencial do fármaco no combate ao vírus da dengue.

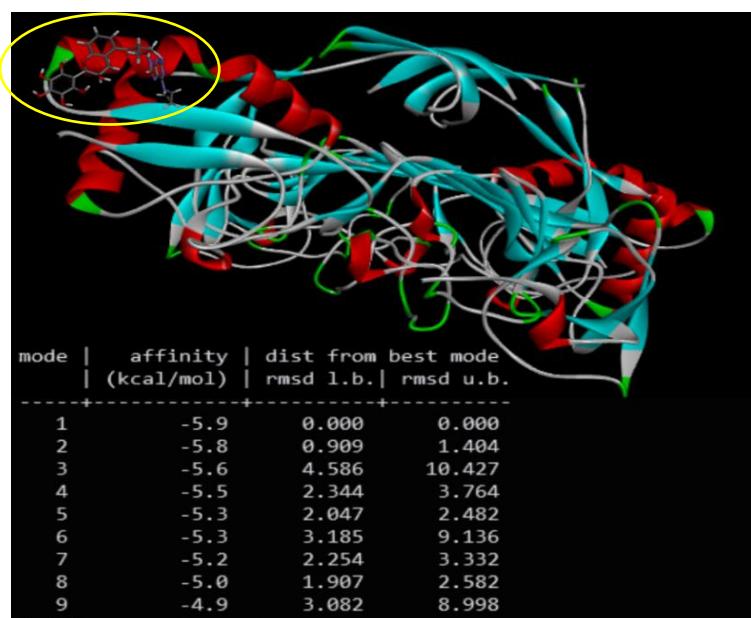
Após as modificações estruturais no abacavir, os cálculos de ancoragem molecular indicaram uma melhora na afinidade de ligação. A energia livre de ligação (ΔG) das estruturas modificadas foram reduzidas para valores menores que -5 kcal/mol, entre elas se destaca a estrutura 3 (Figura 11), por ter a melhor energia de afinidade, sendo seguida pela estrutura 5 (Figura 12), sendo a segunda melhor energia de afinidade.

Figura 11: Ligação da estrutura 3 (circulada em amarelo) com o alvo



Fonte: Discovery Studio Visualizer (2024)

Figura 12: Ligação da estrutura 5 (circulada em amarelo) com o alvo



Fonte: Discovery Studio Visualizer (2024)

As modificações estruturais realizadas no abacavir para aumentar sua afinidade de ligação com a proteína NE1 estão alinhadas com abordagens semelhantes adotadas por outros pesquisadores no desenvolvimento de antivirais contra esse patógeno. O vírus da dengue tem sido alvo de várias tentativas de inibição por meio de diferentes estratégias, incluindo a utilização de inibidores direcionados a proteínas não estruturais essenciais para a replicação viral, como a NE3, NE5 e a própria NE1 (Dias *et al.*, 2010). Outro estudo relevante foi realizado por Avirutnan em 2006, que investigou compostos antivirais direcionados à proteína NE1, envolvida na replicação viral e na evasão do sistema imunológico. Embora a interação com a NE1 tenha mostrado resultados positivos em termos de redução da replicação viral, a proteína oferece uma vantagem ao atuar diretamente no controle da replicação do RNA viral, impactando diretamente a propagação do vírus dentro da célula hospedeira. O aumento na energia de afinidade da estrutura 3 pela NE1, evidenciada pelas simulações de ancoragem molecular, sugere que essa estratégia pode ser mais eficaz em interagir com a proteína não estrutural na fase inicial do ciclo do vírus. Os resultados do presente estudo sobre o abacavir modificado seguem essa mesma linha de raciocínio, mostrando que as mudanças estruturais melhoraram a eficácia do fármaco em inibir o vírus da dengue, confirmando que a modificação podem ser uma estratégia viável para combater doenças emergentes.

A escolha da proteína NE1 como alvo e a melhoria das interações entre o fármaco e essa proteína colocam o abacavir modificado em uma posição vantajosa em relação a outros inibidores, reforçando seu potencial como uma estratégia terapêutica inovadora para o combate à dengue. No contexto da dengue, a escolha da proteína NE1 como alvo oferece uma vantagem, pois esta proteína desempenha um papel crucial na replicação do vírus, mas ainda é um alvo relativamente inexplorado em comparação com outras proteínas virais, como a NE3 e a NE5, que têm sido amplamente estudadas (Dias *et al.*, 2010).

As estruturas 1 e 2 destacaram-se como as melhores do ponto de vista farmacocinético, não apresentando qualquer tipo de violação das regras de Lipinski e regras de Veber, o que as torna ideais em termos de parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. No entanto, ao analisar a energia de ligação, observa-se que ambas ocupam as últimas posições em relação às demais modificações exibidas (figura 1), sendo que a estrutura 1 apresenta a pior afinidade e a estrutura 2, a quarta energia de afinidade. Já a estrutura 3 destacou-se pela excelente afinidade energética com o alvo, atingindo uma torção ideal de -6,0 kcal/mol, e apresentou apenas uma única violação de peso molecular, de acordo com as regras de Lipinski. Em comparação, a estrutura 5 também obteve uma afinidade considerável, com energia de -5,9 kcal/mol, embora seu desempenho farmacocinético seja insatisfatório, assim como o da estrutura 6. Esta última ocupa a penúltima posição em afinidade, além de ter violações significativas nos parâmetros de ASP e PM.

Em suma, a modificação do abacavir apresenta viabilidade como uma estratégia terapêutica promissora para o combate ao vírus da dengue. A diminuição da afinidade de ligação com a proteína NE1, aliado ao perfil de segurança estabelecido e à eficiência econômica do reposicionamento de fármacos, reforça o potencial dessa abordagem. Além disso, a flexibilidade do abacavir modificado amplia sua aplicabilidade, tornando-o uma opção viável para futuras terapias antivirais emergentes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estratégia de ancoragem molecular com base no abacavir para combater o vírus da dengue, através de modificações estruturais no fármaco, representa uma abordagem inovadora e promissora no desenvolvimento de terapias antivirais. Ao realizar alterações específicas na estrutura do abacavir, foi possível diminuir significativamente sua afinidade de ligação com o alvo biológico NE1, um alvo biológico vital para a replicação do vírus da dengue. Essa diminuição na afinidade de ligação resulta em uma maior capacidade do fármaco de interferir diretamente na função dessa proteína, possivelmente diminuindo a replicação viral de forma mais eficaz.

A modificação do abacavir não só aproveita o conhecimento existente sobre suas propriedades farmacológicas, como também oferece uma solução mais rápida e econômica para enfrentar a dengue, uma doença que continua a representar um grande desafio de saúde pública em diversas regiões do mundo.

Além disso, o uso de simulações computacionais de ancoragem molecular provou ser uma ferramenta essencial para identificar interações chave entre o fármaco e o alvo viral. Essas simulações possibilitaram uma compreensão mais profunda das modificações que poderiam ser feitas na estrutura do abacavir para aumentar sua eficácia contra o vírus da dengue, demonstrando como a ciência computacional pode acelerar o processo de descoberta e otimização de novos tratamentos.

O sucesso dessas simulações reforça a importância de integrar a tecnologia à pesquisa farmacêutica, especialmente em um cenário onde a rapidez no desenvolvimento de novos tratamentos antivirais é crucial para conter a disseminação de doenças.

Em resumo, a modificação do abacavir através da ancoragem molecular apresenta um futuro promissor no combate à dengue. Sua capacidade de inibir a replicação viral, aliada à sua segurança já estabelecida e ao potencial de reposicionamento como uma terapia antiviral, reforça a viabilidade e a relevância dessa estratégia, porém, todas as questões e resultados discutidos não descartam a necessidade de estudos *in vivo*.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, P. L. et al. Abacavir: A review of its use in the management of HIV infection. **Drugs**, v. 63, n. 8, p. 835-846, 2003.

AVIRUTNAN, P. et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. **Journal of Infectious Diseases**, v. 193, p. 1078-1086, 2006.

BAKHLE, Y.S.; FERREIRA, B.R. Sérgio Ferreira e Bothrops jararaca no Royal College of Surgeons, Londres Toxins, v. 15, n. 9, p. 522, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/15/9/522>. Acesso em: 5 dez. 2024.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química medicinal. 3. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2014. Disponível em: https://books.google.com.br/books/about/Qu%C3%ADmica_Medicinal_3_Ed.html?id=agmsBAAQBAJ. Acesso em: 29 mai. 2024.

BATISTA, V. S. et al. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. **Química Nova**, v. 44, n. 10, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/HzrY6DCXqykXfBnF338mjRv>. Acesso em: 7 out. 2024.

BENNETT, P. A. et al. Understanding the role of the nucleoside analogue, abacavir, in HIV treatment: a molecular modeling study. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 26, n. 6, p. 1195-1205, 2008.

BÖHM, A. W.; COSTA, C. D. S.; NEVES, R. G.; FLORES, T. R.; NUNES, B. P. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n 4, p. 725-733, 2016.

CATANEO, A. H. D. **Efeito antiviral do flavonóide naringenina sobre células humanas infectadas com Zika virus**. 2020. Tese (Doutorado). Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/44362>.

CHAMBERS, T. J. et al. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annual Review of Microbiology**, v. 44, p. 649-388, out. 1990.

COELHO, B. P. **Reposicionamento de fármacos: avaliação pré-clínica do uso da doxazosina no combate à tumores pediátricos e na neuroproteção em um modelo da doença de Alzheimer**. 2019. Tese (Doutorado) – Curso de Ciências Biológicas: Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

COPELAND, R. A. **Reversible modes of inhibitor interactions with enzymes**. New Jersey: Wiley Interscience, 2005. cap. 3, p. 48-81. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118540398.ch3>. Acesso em: 29 mai. 2024.

COSTA, A. G. et al. Aspectos epidemiológicos do surto de Dengue em Coari-AM, 2008 a 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 471-474, jul.-ago. 2011.

DE SOUSA, L. R. F. et al. Flavonoids as noncompetitive inhibitors of Dengue virus NS2B-NS3 protease: Inhibition kinetics and docking studies. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 3, p. 466–470, 1 fev. 2015.

DEMOLY, P. et al. Consenso Internacional sobre Alergia a Medicamentos. **Alergia**, v. 69, p. 420–437, 2014.

RCSB - Dengue Type2 Virus Non-Structural Protein 1 (Ns1) Form 1 Crystal: 4O6B. 20 dez. 2013. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/4O6B>. Acesso em: 24 jul. 2024.

DIAS, L. B. A. et al. **Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 2, p. 143-152, 2010.

DWIVEDI, K.; KUSHNOOR, A. **Validated HPTLC method for the determination of abacavir as bulk drug and in pharmaceutical dosage form.** 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/329999830_Validate_HPTLC_Method_for_the_Determination_of_Abacavir_as_Bulk_Drug_and_In_Pharmaceutical_Dosage_Form. Acesso em: 14 set. 2024.

ESPINAL, M. A. et al. Emerging and reemerging aedes-transmitted arbovirus infections in the region of the Americas: Implications for health policy. **American Journal of Public Health**, v. 109, n. 3, p. 387–392, 2019.

FARIA, J. H. S.; SANTOS, R. C. A. **Reposiciónamento de fármacos para o combate à COVID-19.** Trabalho de Conclusão de Curso (Técnico) – Curso de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Itaperuna, 2020.

FERREIRA, L. G. et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 22 jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205061/>. Acesso em: 29 mai. 2024.

GONÇALVES, J. P. et al. Efeito anti-helmíntico de diferentes extratos vegetais contendo flavonoides: uma revisão sistemática. **Observatório de la Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 7, p. 7572–7594, 2023.

GREIG, S. L.; DEEKES, E. D. Abacavir/dolutegravir/lamivudine single-tablet regimen: a review of its use in HIV-1 infection. **Drugs**, v. 75, p. 503-514, 20 fev. 2015.

GURYANOV, I.; FIORUCCI, S.; TENNIKOVA, T. Receptor-ligand interactions: advanced biomedical applications. Materials Science and Engineering C: **Materials for Biological Applications**, p. 890-903, 1 nov. 2016.

HASSANDARVISH, P. et al. In silico study on baicalein and baicalin as inhibitors of dengue virus replication. **RSC Advances**, v. 6, n. 37, p. 31235–31247, 2016.

HETHERINGTON, S. et al. Reações de hipersensibilidade durante a terapia com o inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa abacavir. **Clinical Therapeutics**, v. 23, p. 1603–1614, 23 out. 2001.

HOTEZ, P. J.; FENWICK, A.; SAVIOLI, L.; MOLYNEUX, D. H. Resgatar o bilhão de baixo por meio do controle de doenças tropicais negligenciadas. **The Lancet**, v. 373, p. 1570–1575, 2009.

KALDOR, Stephen W. et al. Viracept (Nelfinavir Mesylate, AG1343): A Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease. **J. Med. Chem.**, v. 40, n. 24, p. 3979–3985, 1997. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm9704098>. Acesso em: 1 nov. 2024.

KAWACHI, I. What is social epidemiology? **Soc Sci Med**, v. 54, p. 1739-41, 2002.

KERNS, E.; LI, D. **Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design, and Methods.** 2. ed. 17 dez. 2015.

KITCHEM, D.B. et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews**, v. 3, p. 935-949, nov. 2004.

LARA, J. T. **A virologia no Instituto Oswaldo Cruz e a emergência da Dengue como problema científico.** Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. 224 f.

LIMA, L. R. **Representação, classificação e interpretação de sequências proteicas do vírus da dengue.** Março 2021. Disponível em:
https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/8206/9/Disserta%c3%a7%c3%a3o_Leonardo_Souza_PPGI.pdf. Acesso em: 8 out. 2024.

LIPINSKI, C. A. **Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability.** Jul-Ago 2000. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056871900001076?via%3Dhub>. Acesso em: 20 set. 2024.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv. Drug Deliv.**, v. 23, p. 4–17, 15 jan. 1997.

LUANG-SUARKIA, D. S. **Dengue in Papua New Guinea: natural history and molecular epidemiology, 1959-2010.** 2024. Tese (Doutorado) – University of Western Australia. Disponível em: https://api.research-repository.uwa.edu.au/ws/portalfiles/portal/414929558/THESIS_-_DOCTOR_OF_PHILOSOPHY_-_LUANG-SUARKIA_Dagwin_-_2024.pdf. Acesso em: 22 out. 2024.

MALLAL, S. et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. **N Engl J Med**, v. 358, p. 568–579, 2008.

MARISA. **Estrutura básica dos flavonoides.** Disponível em:
https://web.archive.org/web/20090612015506/http://www.dq.fct.unl.pt:80/cadeiras/do_cinf/main/Trabalhos%20DI%20PDF/Artigo%20Marisa.pdf. Acesso em: 29 out. 2024.

MENG, X. Y. et al. Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, p. 146-157, 1 jun. 2011.

MILLER, M. D. et al. Abacavir and its role in the treatment of HIV infection. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 6, n. 3, p. 537-549, 2005.

MOGHADDAM, E. et al. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. **Scientific Reports**, v. 4, p. 26, jun. 2014.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular.** São Paulo: Livraria da Física, out. 2007.

MUYLAERT, I. R. et al. Virologia. **Virology**, v. 222, p. 159-174, 1996.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - WHO. **Dengue and severe dengue**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 29 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS. **Dengue**. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/dengue>. Acesso em: 29 out. 2024.

PARK, M. S. *et al.* Comparative study of antiretroviral drug regimens and drug-drug interactions between younger and older HIV-infected patients at a tertiary care teaching hospital in South Korea. **Therapeutic Clinical Risk Management**, v. 14, p. 2229-2241, 12 nov. 2018.

PEREIRA, M.; VALE, N. Saquinavir: Do HIV ao COVID-19 e Tratamento do Câncer. **Biomoléculas**, v. 12, n. 7, p. 944, 2022.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4331, 2019.

REBOUCAS, A. S. **Estudo da interação do scfv do anticorpo rituximab com a alça do receptor cd20: avaliação da energia livre de ligação pelo método abf para proposição de biobetters**. 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27436>. Acesso em: 5 dez. 2024.

RODENHUIS-ZYBERT, I. A. *et al.* **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, p. 2773-2786, 2010.

RODRIGUES, R. P. *et al.* Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, p. 739, dez. 2012.

SANTOS, V. L.; GONSALVES, A. A; ARAÚJO, C. R. M. **Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico**. 2017. Disponível em: <https://quimicanova.sbjq.org.br/pdf/ED20170192>. Acesso em: 5 dez. 2024.

SID 388760395: **Abacavir**. 2019. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/388760395>. Acesso em: 24 ago. 2024.

SILVA, R. V. A. *et al.* **Planejamento de fármacos contra covid-19: uma experiência de ensino remoto de química farmacêutica**. 2023. Disponível em: <https://quimicanova.sbjq.org.br/pdf/ED2022-0231>. Acesso em: 1 out. 2024.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Management Issues in an Intensive Care Unit. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S89-S100, 2007.

SOMNUKE, P. *et al.* **Virologia**, v. 413, p. 253-262, 2011.

SOUZA, J. K. M.; FARIAS, C. S. **A dengue em tempo de pandemia da COVID-19.** 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/Uaquiri/article/view/6183/3951>. Acesso em: 29 out. 2024.

SPIEGEL, J. M. et al. Social and environmental determinants of *Aedes aegypti* infestation in Central Havana: results of a case-control study nested in an integrated dengue surveillance programme in Cuba. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, p. 503-10, 2007.

VEBER, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm020017n>. Acesso em: 23 out. 2024.

VERLI, H; BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores Um paradigma da química medicinal: ligantes e flexibilidade de receptores. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 134-139, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Vn59nxpQRHv4ggLsmfhjBSr/?lang=pt>. Acesso em: 7 out. 2024.

VILCARINO-ZEVALLOSI, G et al. Identificação do alelo HLA B*57:01 em uma população militar de Lima, Peru. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 41, n. 2, p. 311-315, 2024.

VILLARREAL, C. F. et al. Sérgio Ferreira para além da Farmacologia: O Seu Papel como Comunicador de Ciência. **Toxinas**, v. 15, n. 9, p. 516, 2023.

WHITEMAN, M. C. et al. Vacina. **Toxicologia**, v. 28, p. 1075, 2010.

YAP, Sally S. L. et al. Dengue virus glycosylation: what do we know? **Frontiers in Microbiology**, v. 8, art. 1415, jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01415>. Acesso em: 29 out. 2024.

YUEN, G. J.; WELLER, S.; PAKES, G. E. A review of the pharmacokinetics of abacavir. **Clin Pharmacokinet**, v. 47, n. 6, p. 351-371, 2008.

ZANDI, K. et al. Novel antiviral activity of baicalein against dengue virus. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1185, dez. 2012.