



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Campus UFRJ-MACAÉ

Iasmim Aquino Pacheco Barbosa

**ESTUDO DOS DESCRITORES MOLECULARES DOS FÁRMACOS USADOS
COMO MODELO DE SUBSTRATOS E INIBIDORES DE CYP3A4**

Macaé - RJ
2020

IASMIM AQUINO PACHECO BARBOSA

**ESTUDO DOS DESCRITORES MOLECULARES DOS FÁRMACOS USADOS
COMO MODELO DE SUBSTRATOS E INIBIDORES DE CYP3A4**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro – *Campus* Macaé Professor
Aloísio Teixeira como requisito para obtenção do
título de farmacêutico.
Orientadora: Prof^a Dr^a Magdalena N. Rennó.

Macaé - RJ
2020

CIP - Catalogação na Publicação

B238

Barbosa, Iasmim Aquino Pacheco

Estudo dos descritores moleculares dos fármacos usados como modelos de substratos e inibidores de CYP3A4 / Iasmim Aquino Pacheco Barbosa. -- Macaé, 2020. 121 f.

Orientadora: Magdalena Nascimento Rennó.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé Professor Aloisio Teixeira, Bacharel em Farmácia , 2020.

1. Sistema Enzimático do Citocromo P-450 . 2. Descritores Moleculares.
3. Enzimas-Metabolismo. 4. Interações Medicamentosas I. Rennó, Magdalena Nascimento orient. II. Título.

CDD 615.788

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Campus UFRJ-Macaé Professor Aloisio Teixeira
Bibliotecário Anderson dos Santos Guarino CRB7 – 5280

*Ao meu Senhor e Salvador Jesus Cristo
por ter me sustentado até aqui e ter me
dado forças para ultrapassar todas as
dificuldades que surgiram nessa
caminhada.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sua bondade e misericórdia todos esses anos da minha vida.

Aos meus pais por terem me educado e me ensinado valores e princípios tão importantes para a vida. À minha mãe, *Maria Célia Aquino da Conceição Pacheco*, meu amor incondicional, minha amiga, protetora, guerreira, que lutou tanto e renunciou tantas coisas para que eu tivesse uma boa formação. Que me ensinou com tanta paciência as minhas tarefas de casa. Obrigada pelas orações diárias pela minha vida, por todos os dias me abençoar com um: - Jesus te abençoe e te guarde! Sei que a minha vitória é sua também!

Ao meu pai, *Djalma Reis Pacheco (in memoriam)*, que quase me viu farmacêutica, mas infelizmente não pode estar presente nesse dia tão feliz da minha vida, por todo amor com me amou até o último dia da sua vida, pelo orgulho que sentia de mim por estar cursando uma graduação. Saudades eternas!

Ao meu esposo, *Tiago Luís Santos Barbosa*, o amor da minha vida, pela parceria, amor e dedicação todos esses anos juntos. Por ter sido tão compreensivo comigo nos momentos que precisava me dedicar intensamente à graduação e pelo apoio nos momentos difíceis. Obrigada por chorar comigo nos dias ruins e sorrir comigo nos dias bons. Seu amor e cumplicidade foram fundamentais para que eu chegasse até aqui!

Ao meu irmão gêmeo, *Iago Aquino* que apesar da distância torce muito por mim.

À minha orientadora querida professora *Dra. Magdalena Nascimento Rennó* pela paciência, apoio, dedicação e por todos os ensinamentos não só relacionados ao trabalho, mas ensinamentos para a vida!

Aos meus amigos, pelo incentivo e compreensão quando não podíamos nos reunir, porque tinha provas e provas da faculdade... (risos).

À UFRJ, ao NUPEM pela estrutura disponibilizada e aos integrantes do LAMCIFAR pelo convívio durante esse tempo.

A todo o corpo docente do Curso pelos ensinamentos.

À UFRJ pela bolsa de extensão (PROFAEX) concedida durante a minha graduação e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

Aos membros da banca por aceitarem o convite.

RESUMO

CYP3A4 pertence à superfamília do Citocromo P450, sendo a principal enzima responsável pela biotransformação de mais da metade dos fármacos usados na prática clínica. Descritores moleculares têm influência nas interações e estão relacionados às propriedades de transporte e de distribuição dos fármacos, constituindo uma importante ferramenta para na predição de propriedades das substâncias. Objetiva-se realizar o estudo, *in silico*, dos descritores moleculares de fármacos usados como modelo de substratos e inibidores da enzima CYP3A4. Foram utilizados 80 fármacos (27 substratos e 53 inibidores). Utilizou-se servidores e programas computacionais a fim de se obterem os descritores cLogP, Massa Molecular (MM), Refratividade Molar (RM), Momento de Dipolo, Polarizabilidade, Energia do HOMO, Energia do LUMO, Energia Total, Volume e Área Molecular, Ovalidade, Área de Superfície Polar Topológica, Número de Ligações Rotacionais (*nRot*), Número de Doadores (*nDLH*) e de Aceptores de Ligação de Hidrogênio (*nALH*). As estruturas químicas foram obtidas no DrugBank e desenhadas no programa ChemSketch®. Foram utilizados os programas Osiris DataWarrior e Spartan'10 e o servidor SwissADME. Dos substratos estudados, 74,1% têm $MM < 500\text{Da}$, 88,9% cLogP de 1,01 e 4,89, 77,8% TPSA abaixo de 140Å^2 , 85,19% têm $nRot \leq 10$ e 77,8% $nALH \leq 9$. O *nDLH* mostrou uma maior variação entre os substratos. 96,3% exibiram RM entre 67,19 e 244,75, 77,8% área molecular entre $256,82\text{Å}^2$ e $571,85\text{Å}^2$, 96,3% volume molecular de $234,01\text{Å}^3$ a $572,04\text{Å}^3$ e 96,3% ovalidade entre 1,40 e 1,95. As energias do LUMO e do HOMO variaram de 0,08 a 4,37 eV e -10,20 a -6,58 eV e 96,3% apresentaram valores de energia *gap* entre 10,15 e 14,05 eV. A variação de energia total foi de -3.909,69 a -726,72 eV, do momento de dipolo de 1,08 a 9,97 D e polarizabilidade entre 57,83 e 85,30 10^{-30}m^3 . Em relação aos inibidores, 69,8% exibiram $MM < 500\text{Da}$, 92,4% cLogP < 5, 84,9% TPSA < 140Å^2 , 98,1% apresentaram número de aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 16 e número de doadores de ligação de hidrogênio semelhantemente aos substratos, mostrou-se bastante variado. Dos inibidores, 98,1% apresentaram RM entre 35,13 e 205,53, 98,1% apresentaram área entre $162,57$ e $830,86\text{Å}^2$, 98,1% apresentaram área entre $136,57$ e $828,60\text{Å}^3$, 98,1% exibiram ovalidade entre 1,25 e 1,96. As energias do LUMO e do HOMO variaram de 1,25 a 11,26 eV e -10,2 a 10,90 eV, respectivamente, e quanto à energia *gap* 98,1% entre 9,24 e 14,05 eV. A energia total variou de -4453,74 a -401,62 eV, 98,1% apresentaram momento de dipolo entre 0,32 e 10,90 D. A polarizabilidade variou de 38,08 a 87,19 10^{-30}m^3 . Assim, sugere-se que moléculas bioativas ou candidatas a fármacos com valores de descritores dentro das faixas apresentadas poderão ser suscetíveis ao metabolismo mediado pela CYP3A4.

Palavras-chave*: Citocromo P450; descritores moleculares; parâmetros farmacocinéticos; interações medicamentosas; metabolismo enzimático.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Reação de oxidação do fármaco buspirona mediada pela enzima CYP3A4, gerando o seu metabólito hidroxilado	19
Figura 2 — Principais famílias, subfamílias e isoenzimas de CYP envolvidas no metabolismo de fármacos.	20
Figura 3 — Exemplo esquemático de reação catalisada por monoxigenases.	22
Figura 4 — Estrutura do grupo heme do citocromo P450.....	22
Figura 5 — Estrutura tridimensional da enzima CYP3A4 humana.....	24
Figura 6 — Gráficos da contribuição ao metabolismo dos 200 fármacos mais prescritos nos EUA e dos fármacos aprovados pelo FDA entre 2005 e 2016.....	25
Figura 7 —Exemplo gráfico de diferentes representações moleculares da mesma estrutura (ibuprofeno, aqui descrito como uma estrutura 2D).....	28
Figura 8 — Interface gráfica do programa ACD/ Chems sketch® Freeware.....	30
Figura 9 — Interface gráfica do programa <i>Spartan'10</i>	31
Figura 10 —Interface gráfica do Programa OSIRIS Property Explorer (DataWarrior)	32
Figura 11 — Interface gráfica do servidor SwissADME	33
Esquema 1 — Metodologia para os cálculos dos descritores moleculares, a partir do Programa <i>Spartan'10</i>	37
Esquema 2 — Metodologia para os cálculos dos descritores moleculares nos programa OSIRIS DataWarrior e no servidor SwissADME.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Valores dos descritores teóricos Massa molecular, cLogP, TPSA, nRot, nALH, nDLH, RM, AM, VM e O para os 27 substratos estudados	42
Tabela 2 — Valores dos descritores teóricos E_{LUMO} , E_{HOMO} , GAP, ET para os 27 substratos estudados	57
Tabela 3 — Valores dos descritores teóricos Massa Molecular, cLogP, TPSA, nRot, nALH, nDLH, RM, AM, VM e O para os 53 inibidores estudados.	64
Tabela 4 — Faixa e valor médio de MM, cLogP, TPSA, nRot, nALH, nDLH, RM, AM, VM e O dos inibidores de CYP3A4 estudados.	68
Tabela 5 — Valores dos descritores teóricos E_{LUMO} , E_{HOMO} , GAP, ET para os 53 inibidores de CYP3A4 estudados.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 — Valores de cLogP obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular	45
Gráfico 2 — Valores de TPSA obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular	47
Gráfico 3 — Valores de <i>nRot</i> obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular.....	49
Gráfico 4 — Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio para os substratos estudados de acordo com a massa molecular.....	50
Gráfico 5 — Número de Doadores de Ligação de Hidrogênio para os substratos estudados de acordo com a massa molecular.....	50

Gráfico 6 — Valores de Refratividade Molar para os substratos estudados de acordo com a massa molecular.....	52
Gráfico 7 — Valores de Área Molecular para os substratos estudados de acordo com a massa molecular	53
Gráfico 8 — Valores de Volume Molecular para os substratos estudados de acordo com a massa molecular.....	54
Gráfico 9 — Valores de Ovalidade para os substratos estudados de acordo com a massa.....	55
Gráfico 10 — Valores de cLogP obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	69
Gráfico 11 — Valores de TPSA obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	70
Gráfico 12 — Valores de nRot obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	71
Gráfico 13 — Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	72
Gráfico 14 — Número de Doadores de Ligação de Hidrogênio para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	72
Gráfico 15 — Valores de Refratividade Molar para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	73
Gráfico 16 — Valores de Área Molecular para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....	74

Gráfico 17 — Valores de Volume Molecular para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....74

Gráfico 18 — Valores de Ovalidade para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular.....75

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

3D	Tridimensional
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxidez
AM	rea Molecular
cLogP	Logaritmo do coeficiente de partição n-octanol/água calculado
CYP	Citocromo
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP450	Citocromo P450
E _{HOMO}	<i>Highest Occupied Molecular Orbital Energy</i>
E _{LUMO}	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital Energy</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ET	Energia Total
FAD	Flavina Adenina Dinucleotídeo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMN	Mononucleotdeo de Flavina
HF	Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> , Orbital Molecular de Maior energia ocupado
ID	Identificação
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LAMCIFAR	Laboratório Integrado de Biologia Computacional e Pesquisa em Ciências Farmacêuticas
MM	Massa Molecular

MMFF	<i>Merck Molecular Force Field</i> , Campo de Força de Mecânica Molecular
NADPH	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo
nALH	Número de aceptores de ligações de hidrogênio
nDLH	Número de doadores de ligações de hidrogênio
nRot	Número de ligações rotacionais
NUPEM	Núcleo de Pesquisa em Ecologia e Desenvolvimento Socioambiental
O	Ovalidade
<i>PDB</i>	<i>Protein Data Bank</i>
PSA	<i>Polar Surface Area</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>
RM	Refratividade Molar
RM1	<i>Recife Model 1</i>
SMILES	<i>Simplified molecular input line entry specification</i>
TPSA	<i>Topological Polar Surface Area</i>
VM	Volume Molecular

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS

α	Polarizabilidade
Å	Angstrom
®	Marca registrada
Da	Dalton
μ	Momento de dipolo
eV	Elétron-volt

D *Debye*

nm nanômetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS E DE FÁRMACOS	17
1.1.1 Complexo Enzimático Citocromo P450	20
1.1.1.1 Enzima CYP3A4 humana	23
1.2 MODELAGEM MOLECULAR	26
1.3 DESCRITORES MOLECULARES	27
1.4 BANCO DE DADOS, PROGRAMAS E SERVIDORES COMPUTACIONAIS	29
1.4.1 DrugBank.....	29
1.4.2 ACD / ChemSketch®	30
1.4.3 Software Spartan'10.....	30
1.4.4 OSIRIS PROPERTY EXPLORER (DATAWARRIOR)	31
1.4.5 SWISSADME.....	32
2 JUSTIFICATIVA	33
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	35
4 MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 Busca na literatura e obtenção das estruturas dos fármacos usados como sonda para CYP3A4	35
4.2 MODELAGEM MOLECULAR - CÁLCULOS DOS DESCRITORES MOLECULARES	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 Substratos	41
5.1.1 Massa Molecular	44
5.1.2 Coeficiente de Partição n-octanol/água calculado - cLogP	45
5.1.3 TPSA (Área de Superfície Polar Topológica, do inglês Topological Polar Surface Area).....	47
5.1.4 Número de ligações rotacionais (nRot).....	48
5.1.5 Número de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH) e doadores de ligação de hidrogênio (nDLH)	49
5.1.6 Refratividade Molar	51

5.1.7 Área Molecular	53
5.1.8 Volume Molecular	54
5.1.9 Ovalidade.....	55
5.1.10 Energias de HOMO e LUMO	59
5.1.11 Energia Total	60
5.1.12 Momento de dipolo	61
5.1.12 Polarizabilidade.....	61
5.2 Inibidores.....	62
5.2.1 Massa Molecular	62
5.2.2 Coeficiente de Partição n-octanol/água calculado (cLogP)	69
5.2.3 Área de Superfície Polar Topológica (TPSA)	70
5.2.4 Número de Ligações Rotacionais (<i>nRot</i>).....	71
5.2.5 Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio (<i>nALH</i>) e Doadores de Ligação de Hidrogênio (<i>nDLH</i>).....	71
5.2.6 Refratividade Molar	73
5.2.7 Área Molecular	73
5.2.8 Volume Molecular	74
5.2.9 Ovalidade.....	74
5.2.10 Energias de LUMO e HOMO	79
5.2.11 Energia Total	79
5.2.12 Momento de Dipolo	79
5.2.13 Polarizabilidade.....	79
6 CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS E DE FÁRMACOS

Constantemente, os organismos vivos sofrem exposição a diversos agentes estranhos à sua constituição, constituídos por substâncias químicas extrínsecas ao metabolismo normal que podem ser substâncias sintéticas (cosméticos, aditivos alimentares, pesticidas, pesticidas organofosforados, lixo industrial, de uso doméstico), toxinas naturais (micotoxinas e alcaloides), poluentes ambientais e fármacos, que são chamados de xenobióticos (*xenos* vem do grego e significa estranho) que são compostos químicos estranhos a um organismo ou sistema biológico. É importante ocorrer o metabolismo e a eliminação dessas substâncias, pois caso contrário, alcançariam níveis de concentrações tóxicas no organismo (GONZÁLEZ e GUERRA, 2014; CROOM, 2012).

Entende-se por metabolismo a etapa da farmacocinética diretamente ligada à depuração das substâncias pelo organismo, assim também dos xenobióticos, contribuindo para que estes não se acumulem indesejadamente na biofase (LIMA, 2015). À vista disso, o metabolismo de fármacos constitui um dos principais determinantes do destino dessas micromoléculas no organismo, uma vez que determina as suas propriedades farmacocinéticas, e assim, a sua eficácia e toxicidade (GUENGERICH, 2006). Alguns autores preferem denominar de biotransformação o metabolismo dos xenobióticos e de metabolismo para as substâncias que não são estranhas ao organismo biológico. Portanto, nesse contexto a maioria dos xenobióticos estão sujeitos ao processo de biotransformação a partir de reações enzimáticas em que essas substâncias serão modificadas resultando em estruturas químicas, que em sua maioria possuem caráter mais polar, gerando seus produtos biotransformados, ou seja, seus metabólitos, para posteriormente serem eliminados (BARREIRO e FRAGA, 2015).

O fármaco é um xenobiótico, e idealmente, deve atuar de forma seletiva em seu alvo molecular, no caso dos estruturalmente específicos, sendo posteriormente eliminado do organismo evitando assim um possível acúmulo, visto que na maioria dos casos, quanto mais tempo o fármaco e seus metabólitos mantêm-se circulante, maiores são os possíveis efeitos adversos ao paciente. Sendo necessária, portanto,

sua eficiente metabolização e eliminação do organismo (TAXAK e BHARATHAM, 2014).

O metabolismo de fármacos está relacionado a processos de biotransformação, em que há o envolvimento de uma variedade de reações químicas mediadas principalmente por enzimas, as quais transformam-os, mediante modificações estruturais, gerando em alguns casos substâncias inativas (bioinativação) com maior polaridade e mais facilmente excretáveis (GUENGERICH, 2006; SHANU-WILSON *et al.*, 2020). Em outras situações, ocorre o processo de bioativação, isto é, a geração de metabólitos ativos, seja a partir de um fármaco ativo, podendo ocorrer um aumento da afinidade do metabólito pela biomacromolécula alvo do fármaco original, como é o exemplo do fármaco tamoxifeno, seja por meio da formação de metabólito tóxico, como é o caso do n-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) (HE, ZHANG e JIA, 2011) gerado a partir do fármaco paracetamol, ou ainda mediante uma molécula inativa, como ocorre com os pró-fármacos, em que ocorre a formação de metabólitos responsáveis pelo efeito farmacológico esperado (SCHADT *et al.*, 2018; ZANGER; SCHWAB, 2013; FURA; *et al.*, 2004; CERNY *et al.* 2020).

O principal local de biotransformação desses xenobióticos é no fígado, porém outros órgãos e tecidos como trato gastrointestinal (exemplo, intestino delgado), pulmões, rins e pele a realizam em menor escala (KEBAMO; TESEMA; GELETA, 2015).

O metabolismo é dividido em: metabolismo de fase I ou biotransformação e metabolismo de fase II, sendo recentemente incluída nesta classificação o metabolismo de fase III realizado por proteínas transportadoras de efluxo (ex. glicoproteína-P, transportador de ácidos orgânicos), que fazem a remoção de xenobióticos e metabólitos das células do fígado e intestino. As reações de transformação promovidas pelo metabolismo de fase I e/ou de fase II influenciam a natureza, a intensidade e a duração dos efeitos terapêuticos e/ou tóxicos dos fármacos e seus eventuais metabólitos bioativos. Logo, parâmetros como biodisponibilidade oral e a meia-vida são diretamente influenciados pelo metabolismo (XU, LI e KONG, 2005; (KAZMI *et al.*, 2019)

Em linhas gerais, a fase I e a fase II do metabolismo têm como principal finalidade transformar fármacos lipofílicos (na maioria dos casos), em metabólitos mais hidrofílicos, favorecendo a eliminação renal. Também conhecida como fase de funcionalização, as reações de fase I tem o objetivo de modificar a estrutura do

fármaco através da inserção de grupamentos que aumentam a hidrofília do metabólito de forma a fornecer locais para as reações metabólicas de fase II, conhecidas como reações de conjugação. A etapa de funcionalização ocorre mediante reações de oxidação (Figura 1), redução e hidrólise, as quais dão a origem a metabólitos hidroxilados (CROOM, 2012; HODGES e MINICH, 2015).

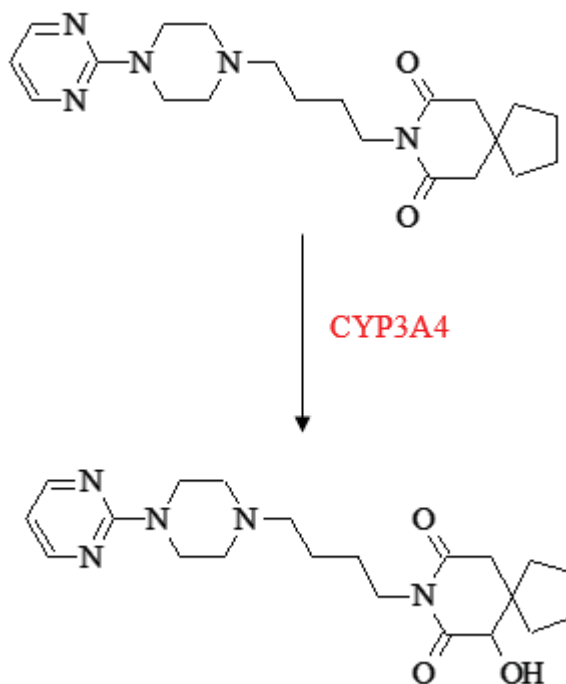


Figura 1 — Reação de oxidação do fármaco buspirona mediada pela isoforma CYP3A4, gerando o seu metabólito hidroxilado. Fonte: própria. Estrutura desenhada no programa ACD/ Chemsketch® Freeware. ACD/ChemSketch, versão 2018.2.5, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2018.

As enzimas da fase II atuam predominantemente como transferases (por exemplo, UDP-Glicoruniltransferase (UGT), N-acetiltransferases, glutationa-transferases), que interagem diretamente com os metabólitos dos xenobióticos, produzidos na fase I, promovendo a conjugação com uma molécula endógena, por exemplo, ácido glicurônico, acetato, glutationa. Posteriormente, além da difusão passiva dos compostos de fase II recém-formados para o exterior das células, vários transportadores da fase III também podem bombear ativamente os xenobióticos conjugados mais polares através da membrana celular (MATIAS *et al.*, 2014).

1.1.1 Complexo Enzimático Citocromo P450

Os complexos enzimáticos envolvidos nas reações de fase I são caracterizados pela presença predominante de enzimas oxidativas, entre as quais se destacam as enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP450 ou CYP, do inglês CYtochrome Pigment 450), que tem papel fundamental no metabolismo hepático de xenobióticos, em especial fármacos das mais diversas classes terapêuticas (OLSEN, OOSTENBRINK e JØRGENSEN, 2015) onde são de importância relevante para dois dos problemas mais significativos na farmacologia clínica: interações medicamentosas e variabilidade interindividual no metabolismo desses xenobióticos (DANIELSON, 2002; MARTIN e FAY, 2001).

Dentre os citocromos P450 já identificados, 57 deles foram encontrados no genoma humano, os quais codificam 18 famílias e 44 subfamílias de CYP. A nomenclatura deste essencial complexo enzimático foi proposta em 1987, ficando reconhecida a abreviação CYP para se referir a uma proteína do sistema citocromo P450. O algarismo arábico indica a família genética e emprega-se uma letra para assinalar a subfamília genética, e por fim, o numeral para indicar gene específico ou isoenzima (MCKINNON; SORICH e WARD, 2008; LEWIS e ITO, 2010). A **Figura 2** ilustra a subdivisão da superfamília CYP450.

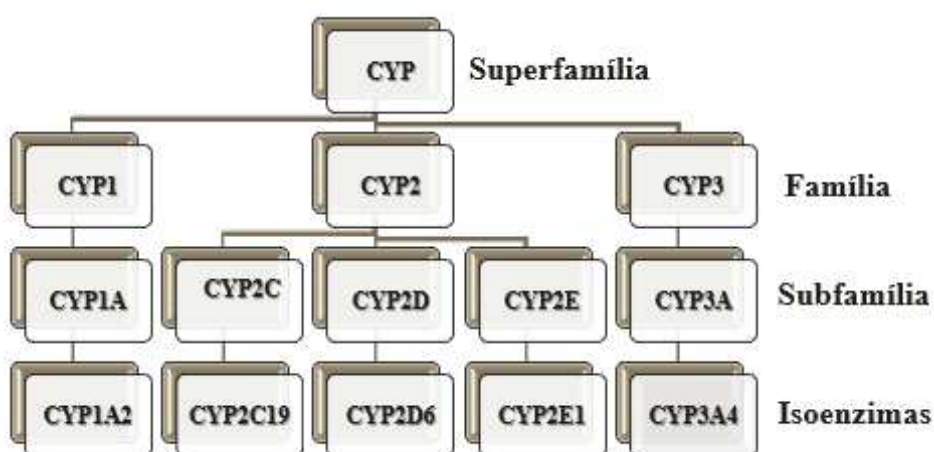


Figura 2 — Principais famílias, subfamílias e isoenzimas de CYP envolvidas no metabolismo de fármacos. Fonte: Adaptado de BARREIRO e FRAGA (2015).

As enzimas CYP450 de organismos eucariontes variam em comprimento de 480 a 560 aminoácidos e são reunidas em três grandes categorias com base na sua localização subcelular: (a) tipo microsomal, localizada na membrana do retículo endoplasmático; (b) mitocondrial, incorporada na membrana das mitocôndrias; (c) citossólica, conhecida apenas para CYPs de organismos procariontes, mas rara em eucariontes (DANIELSON, 2002).

As CYPs microsomais referem-se, predominantemente, às enzimas de mamíferos inseridas na membrana do retículo endoplasmático de hepatócitos e estão associadas ao metabolismo de fármacos e demais xenobióticos. A atividade enzimática desses citocromos dependem da ação de uma flavoproteína formada por quantidade equimolar de flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD), designada por NADPH-CYP450 redutase, cuja função é realizar a transferência de elétrons do NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo) para o CYP450, reduzindo-o (PANDEY e FLÜCK, 2013).

CYP450 abrange uma superfamília de hemeoproteínas de presentes em bactérias, animais, fungos, plantas, etc. Ao estarem associadas à flavoproteína redutase (NADPH-citocromo-P450 redutase) constituem o sistema oxidase de função mista (CEDERBAUM, 2015). À vista disso, bioquimicamente, são monoxigenases que realizam a oxidação por meio da introdução de um átomo de oxigênio numa molécula de substrato (RH), representando a estrutura de um fármaco, sendo o outro oxigênio reduzido à água (DANIELSON, 2002 ; MCKINNON, SORICH e WARD, 2008), como mostrado no exemplo esquemático de reação catalisada por monoxigenases da **Figura 3**.

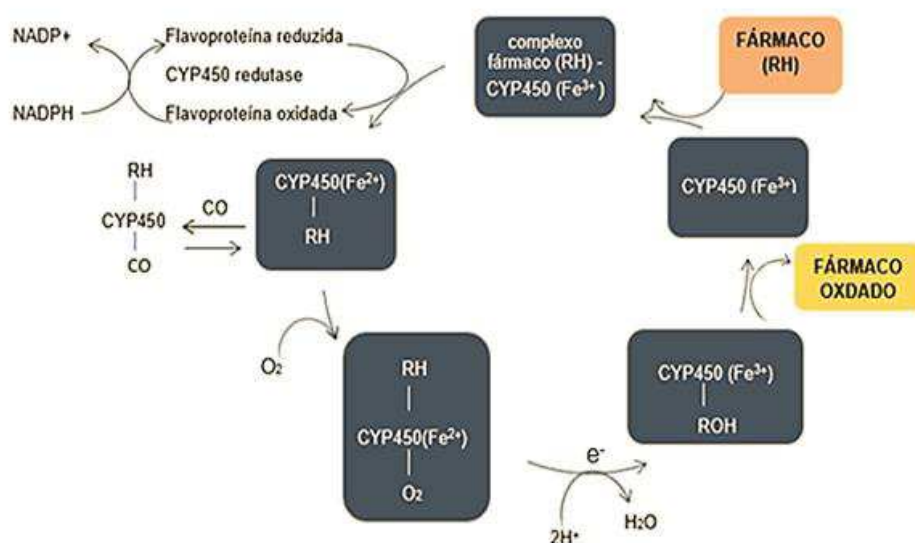


Figura 3 — Exemplo esquemático de reação catalisada por monoxigenases. CYP450— Fe^{2+} utiliza oxigênio molecular inserindo um átomo de oxigênio em um substrato, e reduzindo o segundo em uma molécula de água, com dois elétrons fornecidos pelo NADPH via citocromo P450 redutase (NADPH - hemoproteína redutase). Fonte: Adaptado de GHOSH *et al.* (2016)

O CYP450 é formado por um grupo prostético (chamado heme) e por uma porção proteica (CEDERBAUM, 2015). O heme consiste num macrociclo tetrapirrólico ligado por grupos CH, contendo quatro radicais metila como substituintes, dois radicais vinila e dois ácidos propiônicos. Ao centro do macrociclo tem-se o átomo de Fe (II ou III), coordenado aos átomos de N do anel pirrólico e a um quinto ligante axial que define o tipo de hemoproteínas (LIMA, 2015; MEUNIER, VISSER e SHAIK, 2004). Essa ligação, no CYP450, ocorre com o átomo de enxofre do resíduo de aminoácido de cisteína e há a presença do ferro no estado de oxidação 3+, como mostrado na **Figura 4**.

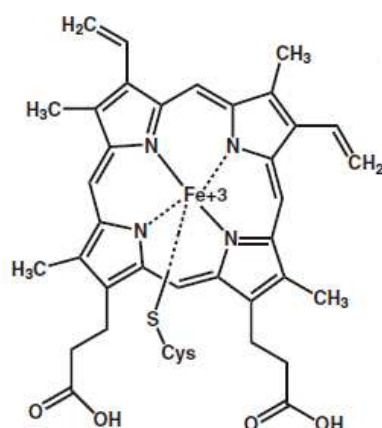


Figura 4 — Estrutura do grupo heme do citocromo P450. Fonte: BARREIRO e FRAGA (2015)

Os citocromos P450 recebem essa denominação devido às características de hemoproteínas e pelas suas propriedades espectrais observadas no estudo de Omura e Sato (1964). O grupo prostético heme apresenta propriedades espectrais bastante características. Ao sofrer redução, o citocromo P450 (Fe^{2+}) liga-se ao monóxido de carbono ocorrendo a formação de um complexo que possui absorção máxima, no comprimento de onda de 450nm, a qual no qual é observada somente quando o citocromo está intacto e cataliticamente funcional (OMURA e SATO, 1964).

As enzimas do sistema citocromos P450 desempenham um papel chave no metabolismo oxidativo de uma ampla variedade de moléculas endógenas, por exemplo, hormônios esteroides, ácidos graxos, vitaminas, etc., e exógenas, a saber fármacos, nutrientes, poluentes atmosféricos, agrotóxicos, etc. (ZHOU, 2008; MARTIN e FAY, 2001; ZANGER e SCHWAB, 2013). Estes citocromos apresentam uma ampla especificidade de substrato, o que permite que as CYPs metabolizem compostos quimicamente diversos.

1.1.1.1 Enzima CYP3A4 humana

A família de enzimas CYP3A consiste em 4 isoformas: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A43, correspondendo à 85,4% (variação: 6,2-270 pmol/mg), 5,4 % (2,5-17,1 pmol/mg), 3,4% ($\leq 9,4$ pmol/mg) e 5,8% ($\leq 6,4$ pmol/mg), respectivamente, da quantidade total de enzimas microsossomais de CYP3A, de acordo com o estudo (por espectrometria de massa) de Ohtsuki *et al.* (2012).

Segundo Wright, Chenge e Chen (2019) a CYP3A4 é considerada a enzima metabolizadora de fármacos mais importante e é a isoforma mais abundante no tecido hepático, enquanto o CYP3A5 é a principal fonte de CYP3A extra-hepático. O CYP3A7 é expresso principalmente no fígado fetal e o CYP3A43 ainda é pouco caracterizado, mas tem significado clínico decorrente de sua variação genética.

A isoforma CYP3A4 é indetectável no fígado fetal, porém aumenta rapidamente após o nascimento, tornando-se o CYP de tecido hepático predominante na maioria dos fígados adultos. Logo, o CYP3A4 é o mais estudado dos membros da subfamília CYP3A em humanos (PLANT, 2007).

O citocromo P450 3A4, ou simplificadaamente, CYP3A4, cuja estrutura tridimensional está representada na **Figura 5**, apresenta massa molecular de 57342.67 Da, 503 resíduos de aminoácidos, e encontra-se localizada na membrana

do retículo endoplasmático (DRUGBANK, 2020). Essa isoforma apresenta diversos sinônimos, como por exemplo 1,8-cineol 2-exo-monooxigenase (MIYAZAWA, SHINDO e SHIMADA, 2001), albendazol monooxigenases (RAWDEN *et al.*, 2000), albendazol sulfoxidase (FARGETTON, GALTIER e DELATOUR, 1986), colesterol 25-hidroxiase (HONDA *et al.*, 2011), Citocromo P450 HLp (MOLOWA *et al.*, 1986), Nifedipina oxidase (INOUE *et al.*, 1992), Quinina 3-monooxigenase (ZHAO *et al.*, 1996), e Taurocnodeoxicolato 6-alfa-hidroxiase (ARAYA e WIKVALL, 1999).

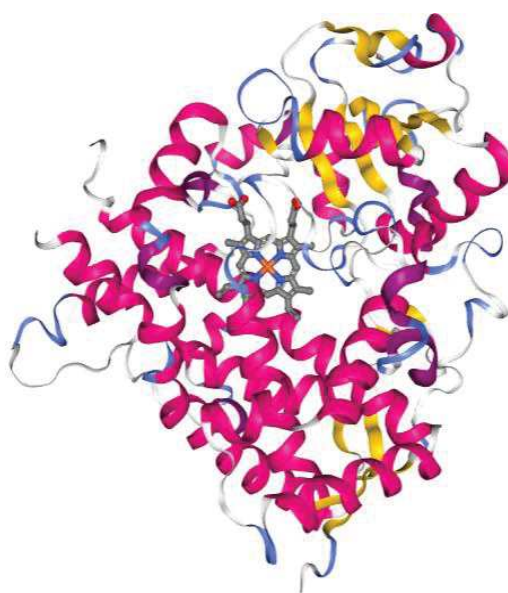


Figura 5 — Estrutura tridimensional da enzima CYP3A4 humana (PDB ID CODE: 1TQN). Grupo heme no centro (laranja), alfa- hélices (em rosa), folhas betas (em amarelo) e alças (em azul). Cristal de CYP3A4, obtido por Yano *et. al* (2004), por cristalografia de difração de raios-X (R=2,05Å).

A CYP3A4 humana consiste na principal enzima responsável pelo metabolismo oxidativo da maioria dos fármacos usados, em relação às outras isoformas de citocromos (ZHOU, 2008). Essa CYP representa 82% e 40% do total de enzimas P450, no intestino delgado e fígado humanos, respectivamente (MANO *et al.*, 2015; PAINE *et al.*, 2006), metabolizando cerca de 40% dos 200 principais fármacos mais prescritos nos Estados Unidos e cerca de 64% dos fármacos aprovados pelo FDA, entre 2005 e 2016, conforme descrito no trabalho de Saravanakumar *et al.* (2019), como ilustrado na **Figura 6**, a qual mostra a contribuição das outras isoformas P450 microsossomais ao metabolismo oxidativo de mais de 90% dos fármacos comercializados, o que é descrito semelhantemente por Guengerich (2008) e Williams *et al.* (2004) em seus trabalhos.

Na literatura é bastante descrito que o citocromo P450 3A4 metaboliza uma ampla variedade de moléculas, sendo responsável pelo metabolismo de mais metade dos fármacos comercializados (WANG *et al.*, 2010; MARTIN *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2017), juntamente com compostos naturais, alguns dos quais podem atuar como inibidores do CYP3A4, tendo, portanto, uma contribuição ao metabolismo bastante relevante. À vista disso, CYP3A4, consiste em um importante sitio de interações medicamentosas (DENISOV *et al.*, 2015; SEVRIUKOVA, 2019), as quais compreendem, segundo Hoefler (2008, p. 30), um “evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental”, neste caso, bebidas podem ser café, chá preto, chás no geral, sucos de frutas e bebidas alcólicas (destiladas ou fermentadas).

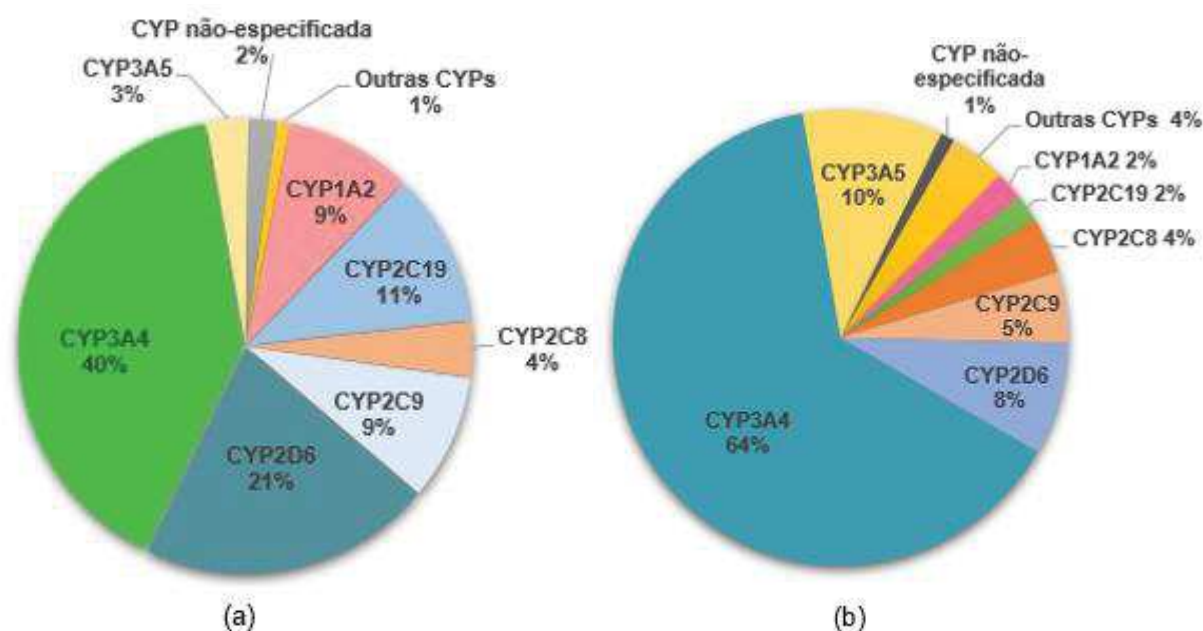


Figura 6 — Gráficos da contribuição ao metabolismo dos 200 fármacos mais prescritos nos EUA e dos fármacos aprovados pelo FDA entre 2005 e 2016. (a) contribuição ao metabolismo dos 200 fármacos mais prescritos nos EUA; (b) contribuição ao metabolismo dos fármacos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) entre 2005 e 2016. Fonte: Adaptado de SARAVANAKUMAR *et al.* (2019).

A enzima CYP3A4 tem preferência por substratos grandes, lipofílicos (LEWIS; ITO, 2010; WANG *et al.*, 2001; SAXENA *et al.*, 2008), neutros, básicos ou ácidos, sendo sua atividade enzimática (oxidação) é dependente da reatividade química do substrato (LIMA, 2015). Este citocromo pode catalisar transformações oxidativas de vários substratos, variando de lidocaína (MM = 234 Da) a ciclosporina (MM = 1202 Da). Essa ampla especificidade de substrato requer um sítio grande e flexível, que

pode acomodar mais de um substrato de tamanho médio. Posto isso, CYP3A4 pode ligar simultaneamente diferentes moléculas na presença de misturas de substratos, ficando sujeita a efeitos de ativação ou inibição enzimática, levando à interações medicamentosas (DENISOV *et al.*, 2019; ZHOU, 2008).

Segundo Otyepka, Berka e Anzenbacher (2012) e Foti *et al.* (2011) a promiscuidade é uma característica bastante comum de CYPs, e este caráter promiscuo é bastante relevante para CYP3A4 (com um índice de promiscuidade catalítica de 0,83) (FOTI *et al.*, 2011), especialmente, no que se refere às interações medicamentosas, toxicidade e falhas terapêuticas, sendo considerada a enzima CYP humana mais promiscua, à vista de sua ampla especificidade de substratos. Além disso, é capaz de oxidar, por exemplo, hidroxilar, uma molécula em várias posições, e sofrer ligação por mais de uma molécula de substrato simultaneamente (SHOU *et al.*, 1994), o que provavelmente se deve à seu grande sítio ativo e à presença de mais de um modo de ligação e uma flexibilidade única do sítio ativo (EKROOS e SJÖGREN, 2006).

A especificidade do substrato é considerada uma propriedade fundamental de uma enzima, estando intrinsecamente ligada à estrutura e geometria do sítio ativo (OTYEPKA; BERKA; ANZENBACHER, 2012). O sítio ativo de CYP3A4 é extremamente amplo e flexível, o que confere à enzima a capacidade de reconhecer e ligar compostos de maneira tão promiscua. Com efeito, pode-se observar na literatura que são relatados volumes distintos do sítio ativo da enzima, como no trabalho de Yano *et al.* (2004), o qual referiu um volume de aproximadamente 1386 Å³, enquanto Ohkura *et al.* (2009) e Williams (2004) relataram um sítio de cerca de 520 Å³. Já um volume de 950 Å³ é mencionado por Ekroos e Sjögren (2006). Estes também verificaram que o sítio ativo sofre um aumento em 80% após a ligação a alguns substratos.

1.2 MODELAGEM MOLECULAR

Modelagem molecular, segundo a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), é “a investigação das estruturas e das propriedades moleculares usando a química computacional e as técnicas de visualização gráfica visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias” (SANT’ANNA, 2002).

Atualmente, há uma grande variedade de programas computacionais, ferramentas de modelagem molecular, bem como banco de dados em rede, os quais desempenham um papel fundamental na descoberta e desenvolvimento de fármacos. A exploração desses métodos modernos reduziu vários obstáculos intrínsecos à descoberta e ao desenvolvimento de novos fármacos, otimizando bastante as etapas envolvidas nesses complexos e longos processos (JAMKHANDE, GHANTE e AJGUNDE, 2017; CARVALHO, *et al.*, 2003).

Os métodos de modelagem molecular são amplamente classificados como métodos baseados na estrutura do alvo ou baseados na estrutura do ligante. Os métodos baseados na estrutura do alvo dispõem sobre a estrutura da macromolécula alvo (enzima, por exemplo) da ação dos compostos bioativos. As abordagens baseadas na estrutura do alvo incluem *docking molecular*, por exemplo. Os métodos baseados em ligantes usam apenas informações das micromoléculas para prever a atividade, dependendo de sua similaridade/dissimilaridade com ligantes ativos previamente conhecidos, como exemplo, descritores moleculares e relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR). Assim, qualquer que seja a estratégia adotada, inicia-se, geralmente, com o uso de programas para a construção de modelos de estruturas moleculares, que podem ser moléculas pequenas ou macromoléculas, como as proteínas (SLIWOSKI *et al.*, 2013; SANT'ANNA, 2015).

1.3 DESCRITORES MOLECULARES

Um descritor molecular mapeia a estrutura de uma molécula por meio valores numéricos que expressam informações químicas das moléculas, em particular das suas propriedades moleculares, que são importantes para explicar uma atividade, ou de acordo com a definição de Consonni e Todeschini (2010):

O descritor molecular é o resultado final de um procedimento lógico e matemático, o qual transforma informações químicas codificadas dentro de uma representação simbólica de uma molécula em um número útil ou resultado de algum experimento padronizado.

Os descritores moleculares podem ser obtidos experimentalmente ou por cálculos teóricos (*in silico*). Pode-se observar na **Figura 7**, que estes podem ser agrupados de acordo com a representação da molécula (dimensionalidade) em:

unidimensionais (1D), de acordo com propriedades físico-químicas e a fórmula molecular (por exemplo, massa molecular, logP, etc.); bidimensionais (2D), com base em propriedades que podem ser calculadas a partir da representação 2D (ex., número de átomos, número de ligações, etc); e tridimensionais (3D), a partir da conformação 3D da molécula (ex., volume de Van der Waals, área de superfície molecular, etc) (XUE e BAJORATH, 2000; ALVES *et al.*, 2018).

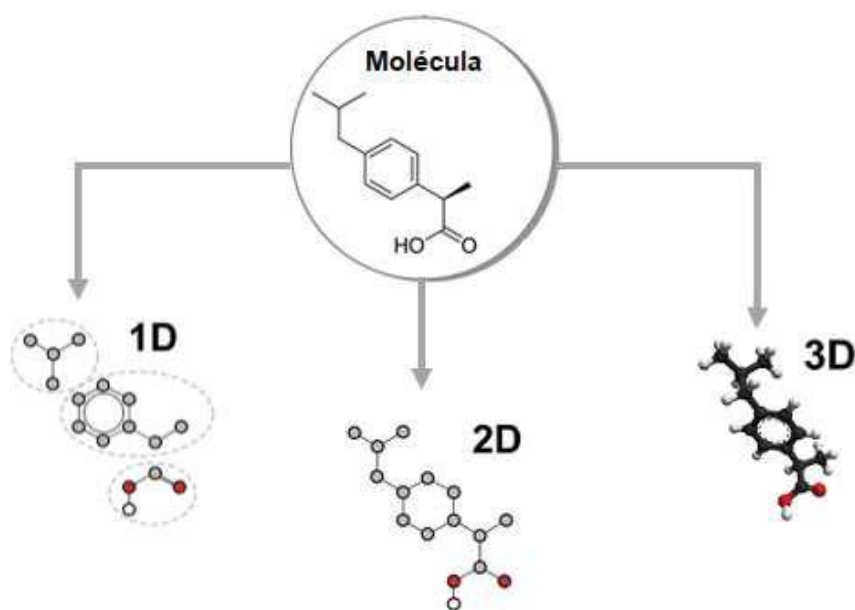


Figura 7 — Exemplo gráfico de diferentes representações moleculares da mesma estrutura (ibuprofeno, aqui descrito como uma estrutura 2D). Fonte: Adaptado de GRISONI, CONSONNI, TODESCHINI (2018).

Adicionalmente, os descritores moleculares podem ser classificados quanto à natureza dos mesmos, podendo ser: (a) constitucionais, que são derivados da composição atômica do composto (ex., massa molecular, números de átomos e ligações); (b) topológicos (ex., índice de conteúdo de informações de ligações); (c) geométricos, que são derivados de coordenadas 3D (ex., volume molecular, área de superfície polar, entre outros); (d) eletrostáticos, que são derivados das cargas parciais (ex., índices de polaridade, carga parciais, entre outros); e (e) mecânico-quânticos, que são derivados das funções de onda dos elétrons (ex., energia dos orbitais moleculares) (ALVES *et al.*, 2018).

Tais descritores são importantes no que se refere à ação terapêutica de fármacos, a qual ocorre a partir de interações destes ligantes com alvos biológicos (enzima, receptor, p.ex.), sendo dependente de fatores relacionados à sua estrutura

química, e, conseqüentemente, de suas propriedades físico-químicas. Tais fatores sejam de caráter eletrônico, hidrofóbico ou estérico influenciam na atividade biológica (TAVARES, 2004) e são representados (codificados) por descritores eletrônicos, hidrofóbicos e estéricos, respectivamente.

Para que as interações ou as reações (envolvendo aminoácidos da proteína-alvo) que ocorrem durante a ação dos fármacos estabeleçam-se faz-se necessária a complementaridade estrutural entre esses ligantes e a biomacromolécula, o que ocorre a partir de interações mais ou menos específicas, como interações dipolo-dipolo e íon-íon, ligações hidrogênio e forças de dispersão, as quais são importantes na contribuição para a energia de interação entre o ligante (fármaco) e a biomacromolécula (enzima) (SANT'ANNA, 2009).

O estudo de descritores moleculares, através de técnicas de modelagem molecular tem sido aplicado principalmente em estudos de QSAR (do inglês, *Quantitative Structure-Activity Relationships*), cujo objetivo principal consiste em, de forma quantitativa, descrever as relações entre a estrutura química de moléculas e a atividade biológica realizada pelas mesmas (TAVARES, 2004). Esse conjunto de descritores moleculares tem influência direta nas interações, assim como estão relacionados às propriedades de transporte e de distribuição dos fármacos. À vista disso, os descritores moleculares, quando adequadamente selecionados, constituem uma importante ferramenta para na predição de propriedades das substâncias, classificação de estruturas químicas ou busca de similaridades entre elas (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

1.4 BANCO DE DADOS, PROGRAMAS E SERVIDORES COMPUTACIONAIS

1.4.1 DrugBank

O DrugBank (www.drugbank.ca) é um banco de dados Canadense, de livre acesso (disponível gratuitamente), que contém informações sobre fármacos, alvos moleculares de fármacos, mecanismo de ação, processos de ADME, interações medicamentosas de fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), além de medicamentos em fase experimental que estão passando pelo processo de aprovação do FDA (WISHART *et al.*, 2018).

O DrugBank fornece dados importantes acerca de fármacos mais utilizados no mundo, tendo cobertura para todos os fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Health Canada, além de passar por atualizações diariamente. É um dos recursos de bioinformática e quimioinformática amplamente utilizados pela indústria farmacêutica, químicos medicinais, farmacêuticos, médicos, estudantes e público em geral (WISHART *et al.*, 2018).

1.4.2 ACD / ChemSketch®

O programa ChemsSketch® Freeware, da ACDLabs (www.acdlabs.com), é uma ferramenta de modelagem molecular disponível de forma gratuita, que permite o desenho de estruturas de moléculas, cálculos de propriedades moleculares, obtenção da nomenclatura do composto, visualização tridimensional, etc. Na **Figura 8** é mostrada a interface gráfica do programa.

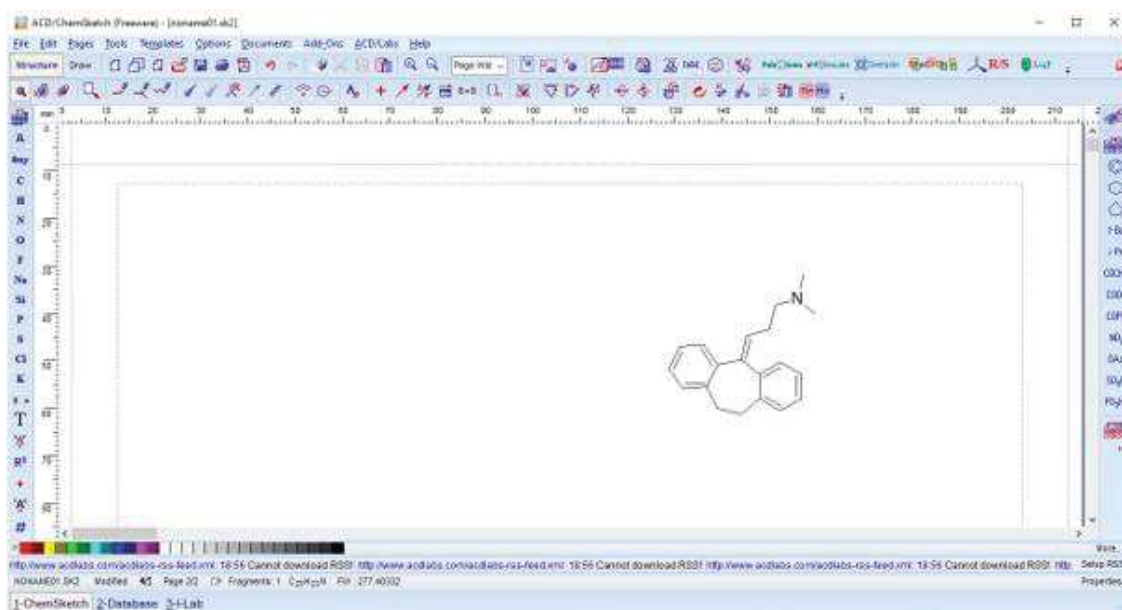


Figura 8 — Interface gráfica do programa ACD/ChemSketch® Freeware. (ACD/ChemSketch, versão 2018.2.5, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2018).

1.4.3 Software Spartan'10

Spartan'10 é um programa de modelagem molecular que fornece informações acerca da geometria e energia molecular e realiza o cálculo de diversos descritores

moleculares como: área, volume, momento de dipolo, energias de HOMO e LUMO, ovalidade, polarizabilidade, dentre outros. Além disso, possui recursos gráficos que auxiliam na interpretação dos resultados obtidos como os mapas de orbitais e mapas de potenciais eletrostáticos, etc. (*Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA).

O programa lança mão de métodos computacionais baseados em métodos de mecânica molecular, métodos semiempíricos, métodos *ab initio*, etc, os quais têm as funções principais de fornecer informações sobre a estrutura molecular, estabilidades relativas e outras propriedades de moléculas isoladas. A **Figura 9** mostra a interface gráfica do programa *Spartan'10* (*Spartan'10* Wavefunction, Inc.Irvine, CA).

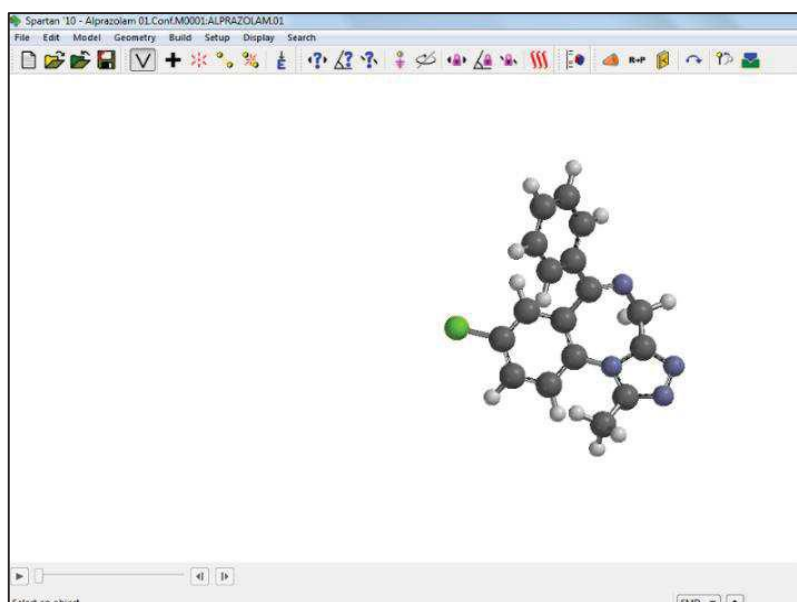


Figura 9 — Interface Gráfica do programa *Spartan'10*. (*Spartan'10* Wavefunction, Inc.Irvine, CA).

1.4.4 OSIRIS Property Explorer (DataWarrior)

É uma ferramenta gratuita que realiza a predição de propriedades moleculares físico-químicas e toxicológicas, que precisam ser otimizadas ao projetar compostos com atividade farmacológica. Este software permite o cálculo de propriedades moleculares como massa molecular, ligações rotacionais, cLogP, solubilidade aquosa, TPSA, Drug-Likeness, Drug-Score, Avaliação de toxidez (efeitos irritantes, tumorigênicos, mutagênicos ou que causam efeitos maléficos na reprodução), etc.

Na **Figura 10** é mostrada a interface gráfica do programa OSIRIS *DataWarrior* (<http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html>) (SANDER *et al.*, 2015).

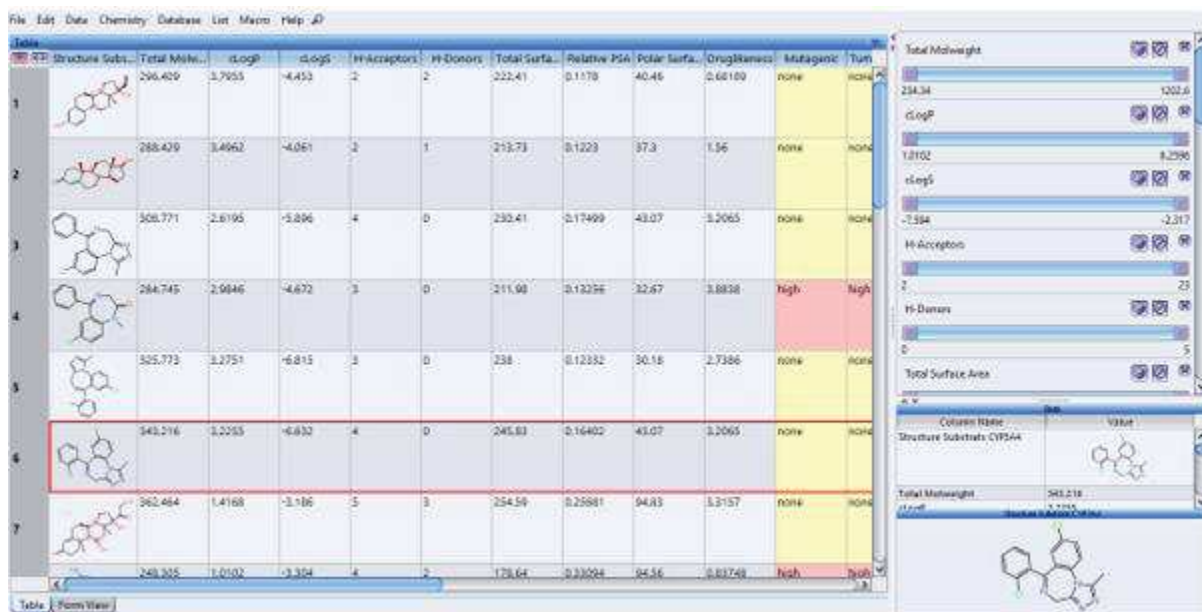


Figura 10 — Interface gráfica do OSIRIS Property Explorer (*DataWarrior*). (<http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html>) (SANDER *et al.*, 2015).

1.4.5 SwissADME

O servidor computacional SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017) é uma ferramenta de modelagem molecular acessível de forma gratuita que permite calcular descritores físico-químicos, bem como prever parâmetros ADME, propriedades farmacocinéticas, parâmetros semelhantes a fármacos para apoiar o desenvolvimento de novos fármacos.

Figura 11 — Interface gráfica do SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017)

2 JUSTIFICATIVA

O espectro de reações adversas nas diferentes pessoas está intimamente relacionado à forma como metabolizam os fármacos e, a compreensão do sistema do citocromo P450 também explica os mecanismos de algumas interações medicamentosas e permite-nos prever quais delas são provavelmente relevantes na prática clínica (MARTIN *et al.*, 2001). Com o conhecimento sobre a especificidade do substrato, as interações medicamentosas envolvendo o sistema do citocromo P450 são frequentemente previsíveis e existem vários princípios que ajudam a prever se uma interação medicamentosa será ou não clinicamente significativa.

A disponibilidade de programas computacionais e os bancos de dados em rede têm sido atualmente, ferramentas fundamentais para a descoberta e planejamento de protótipos a fármacos e, o avanço nesta área, possibilitou que as informações obtidas forneçam uma análise rápida da atividade biológica *versus* propriedades físico-

químicas de uma série de moléculas de interesse, sendo esta uma grande vantagem. Adicionalmente, técnicas de modelagem molecular auxiliam no entendimento do mecanismo que envolve o efeito biológico proporcionando assim maior conhecimento no fenômeno observado.

A maioria dos fármacos é desativada e metabolizada pelas CYPs e depois eliminado pela bile e pelos rins e, neste contexto, essas isoenzimas desempenham um papel crucial nas interações medicamentosas que podem resultar em toxicidade, eficácia reduzida ou início de reações adversas. Por outro lado, muitos agentes que afetam a expressão e atividade das CYPs podem alterar a taxa metabólica de diferentes medicações usadas em associação (WU, 2014). Portanto, a base molecular, a regulação por inibidores e a reação farmacológica dessas isoenzimas devem ser conhecidas, para o entendimento dessas interações e para o uso seguro dos medicamentos.

Embora estudos acerca da enzima CYP3A4 humana e suas características de metabolização sejam bem descritos na literatura, verifica-se que há escassas informações sobre os descritores moleculares dos fármacos que são substratos e inibidores dessa enzima, a qual é responsável pelo metabolismo de mais metade dos fármacos comercializados (WANG *et al.*, 2011; MARTIN *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2017), juntamente com compostos naturais, alguns dos quais podem atuar como inibidores do CYP3A4, tendo, portanto, uma contribuição ao metabolismo bastante relevante.

Portanto, este estudo mostra-se relevante, visto que é uma enzima reconhecidamente promíscua, promovendo o metabolismo de fármacos com características estruturais e físico-químicas bastante distintas, consistindo num importante sítio de interações medicamentosas. Portanto, este estudo pode auxiliar na predição de interações fármaco-fármaco a partir de seus descritores.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar o estudo, *in silico*, dos descritores moleculares de fármacos comumente usados como modelo de substratos e inibidores da enzima CYP3A4.

3.2 Objetivos específicos

Pesquisar na literatura fármacos conhecidos por atuarem como substratos e inibidores de CYP3A4;

Calcular os descritores moleculares dos fármacos usados como modelo de substrato e inibidores da enzima CYP3A4;

Traçar o perfil dos descritores moleculares dos fármacos que são substratos e inibidores da CYP3A4;

Conhecer as características do citocromo CYP3A4 no metabolismo de fármacos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Busca na literatura e obtenção das estruturas dos fármacos usados como sonda para CYP3A4

O presente estudo foi desenvolvido no Laboratório Integrado de Biologia Computacional e Pesquisa em Ciências Farmacêuticas (LAMCIFAR), localizado no Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade NUPEM-UFRJ.

Inicialmente, foi realizada uma busca na literatura de fármacos característicos por atuarem como substratos e inibidores da enzima CYP3A4 humana, um dos citocromos mais promíscuos e que metaboliza estruturas químicas tão diversificadas. A partir dessa pesquisa, o trabalho de Zhou (2008) foi selecionado, o qual realizou um estudo acerca dos compostos comumente usados como modelo de substratos e inibidores da enzima. Foram selecionadas a partir destes compostos 80 fármacos (27 substratos e 53 inibidores) descritos na literatura como modelo de substratos e inibidores usados como sonda do citocromo P450 3A4 para realizar-se o estudo dos descritores moleculares, possibilitando assim investigar uma possível correlação entre os descritores dos substratos e dos inibidores de CYP3A4, isto é, verificar o que eles têm em comum e se há um perfil destes descritores diferente entre substratos e inibidores.

As estruturas químicas foram obtidas no banco de dados DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) (WISHART *et al.*, 2018) e desenhadas no programa

ACD/ChemSketch® (Freeware 2018.2.5)(<https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>) utilizando-se a notação SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) disponível de cada molécula. Posteriormente, as estruturas químicas foram confirmadas e em seguida, foram salvas no formato *.mol* no programa ACD/ChemSketch® (Freeware 2018.2.5) (<https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>).

4.2 Modelagem Molecular - Cálculos dos descritores moleculares

A Modelagem Molecular foi utilizada para estudar os descritores moleculares afim de se obter informações estruturais e eletrônicas dos fármacos em estudo.

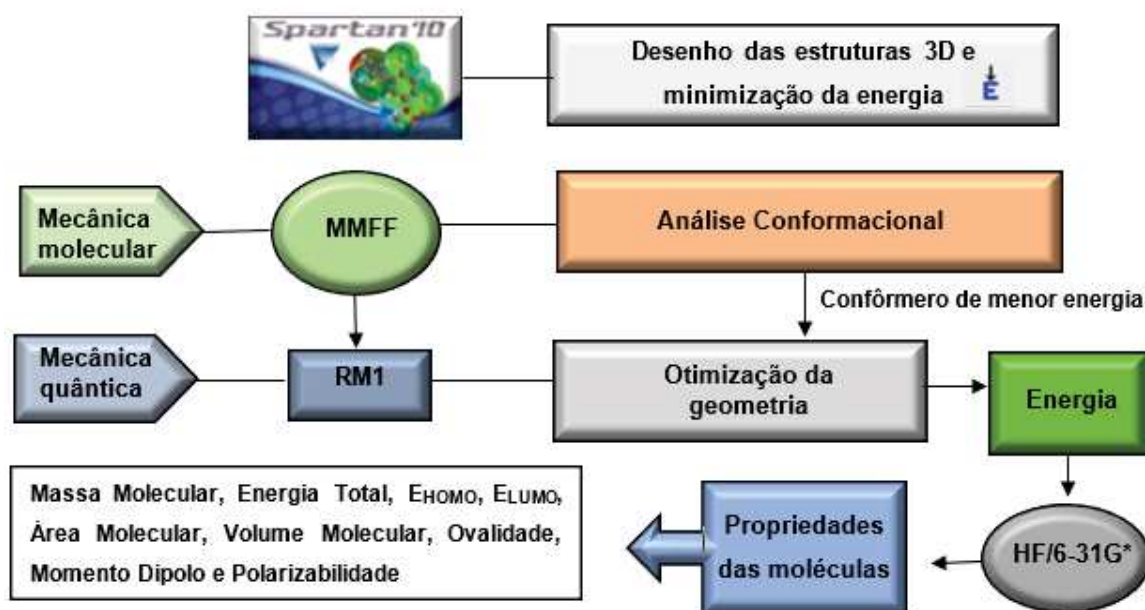
Os arquivos de saída em formato *.mol*, dos fármacos, foram inseridos no programa *Spartan '10* versão 1.0.1 (*Spartan10'* Wavefunction Inc. Irvine, CA), em Sistema Operacional Windows para efetuar a minimização de energia das estruturas. Posteriormente, foram submetidas aos cálculos de análise conformacional, otimização da geometria e cálculo de energia de ponto único.

Para o estudo de análise conformacional, que permite determinar a distribuição dos confôrmeros com mínimo de energia (RODRIGUES, 2001) utilizou-se cálculos de mecânica molecular no campo de força MMFF (Merck Molecular Force Field) (HALGREN, 1996), que segundo Sant'anna (2009), é um conjunto de funções de energia que determinam penalidades energéticas para o afastamento da estrutura dos valores "normais" ou "naturais" de ligação, determinados experimentalmente. Para reduzir em conjunto essas penalidades faz-se o processo de minimização de energia utilizando um algoritmo matemático adequado reduzindo a energia a um mínimo. Foram examinadas 50 conformações, de forma a explorar as conformações mais estáveis, das quais escolheu-se a de menor energia excluindo--se as demais. Os cálculos de mecânica molecular consideram os átomos como um conjunto de "átomos conectados" (conjunto de esferas unidas por molas, diferentemente dos métodos quânticos, que consideram núcleos e elétrons (SANT'ANNA, 2009). Esta descrição se baseia no princípio de que parâmetros associados a conjuntos de átomos mantêm-se, de certa forma constantes entre estruturas moleculares distintas, tendo como condicionante que o tipo e hibridização dos átomos sejam os mesmos (SANT'ANNA, 2009).

Posteriormente, realizou-se a otimização da geometria do confôrmero de menor energia através do método semiempírico RM1 (*Recife Model 1*) (ROCHA *et al.*, 2006), que foi desenvolvido pela Universidade Federal de Pernambuco em colaboração com *Stewart Computational Chemistry*. Este método semiempírico é um método quântico, que diferente dos métodos de mecânica molecular descreve os sistemas moleculares como núcleos e elétrons, baseando-se em uma aproximação quântica.

Em seguida, as estruturas otimizadas foram submetidas ao cálculo de energia, no vácuo, através do método quântico Hartree-Fock (HF), onde a função de onda multieletrônica é substituída por um produto de funções de onda de um elétron, sendo um método mais rebuscado, que representa os orbitais através dos chamados conjuntos de base, que são um conjunto de funções matemáticas usadas em cálculos de orbital molecular por exemplo, o conjunto de bases 6-31G* (SANT'ANNA, 2002; SANT'ANNA, 2009; SANT'ANNA, 2015).

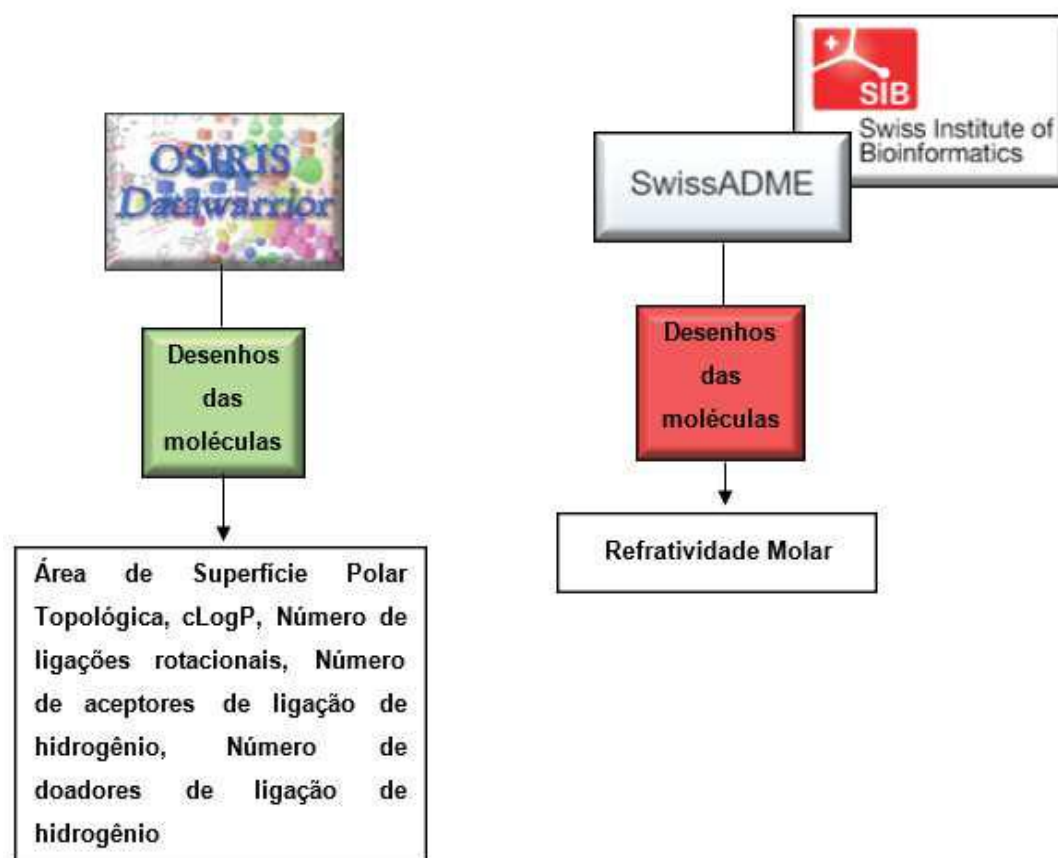
Obeve-se os seguintes descritores moleculares no programa *Spartan'10* versão 1.0.1 (Wavefunction Inc. Irvine, CA): Massa Molecular (MM), Energia Total, Energia de HOMO (E_{HOMO}), Energia de LUMO (E_{LUMO}). Área Molecular, Volume Molecular, Ovalidade, Momento de Dipolo e Polarizabilidade. O **Esquema 1** a seguir ilustra as etapas dos cálculos dos descritores usando o programa *Spartan'10* (Wavefunction Inc. Irvine, CA).



Esquema 1: Metodologia para os cálculos dos descritores moleculares, a partir do programa *Spartan'10* (*Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA). Fonte: própria

Utilizou-se também o programa OSIRIS Property Explorer (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) (SANDER *et al.*, 2009) usando o DataWarrior versão 5.0.0 (<http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html>) (SANDER *et al.*, 2015) para calcular os seguintes descritores moleculares: Área de Superfície Polar Topológica (TPSA, *do inglês, Topological Polar Surface Area*), cLogP, número de ligações rotacionais (nRot), número de aceptores de ligação de hidrogênio (*nALH*) e número de doadores de ligação de hidrogênio (*nDLH*). Adicionalmente, utilizou-se o servidor computacional SwissADME (*Swiss Institute of Bioinformatics*) (<http://www.swissadme.ch/>) (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017) para se obter de forma teórica os valores de refratividade molar (RM) dos fármacos.

Os dados obtidos a partir dos cálculos desses descritores fornecem importantes informações, que podem prever possíveis interações entre as estruturas das substâncias estudadas e a enzima. O **Esquema 2** a seguir ilustra as etapas dos cálculos dos descritores moleculares usando OSIRIS DataWarrior e no SwissADME.



Esquema 2 — Metodologia para os cálculos dos descritores moleculares no OSIRIS DataWarrior (SANDER *et al.*, 2015) e no SwissADME (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017).
Fonte: própria.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi realizado o estudo teórico de alguns descritores moleculares de fármacos substratos e inibidores que são usados como sonda para a enzima CYP3A4 humana, reconhecidamente, como um citocromo bastante promíscuo (EKROOS e SJÖGREN, 2006; OHKURA *et al.*, 2009), afim de investigar quais semelhanças no que tange aos descritores, os substratos possuem entre si e os inibidores do mesmo modo, usando técnicas de modelagem molecular.

Para os cálculos dos descritores moleculares no *Spartan'10* (*Spartan'10 Wavefunction*, Inc. Irvine, CA), os fármacos tiveram suas estruturas, primeiramente desenhadas no *ChemSketch*® (ACD/ChemSketch, versão 2018.2.5, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2018).

No *Spartan'10* (*Spartan'10 Wavefunction*, Inc. Irvine, CA) fez-se a minimização da energia, tendo em vista que as moléculas desenhadas na forma tridimensional não estão, necessariamente, na conformação mais estável. Assim, ao gerar a estrutura, ocorrem distorções na molécula, modificando ângulos diedros, bem como ângulos e comprimentos de ligação. Para corrigir estas distorções e os contatos entre os átomos, as moléculas são submetidas à minimização de energia (CARVALHO, *et al.*, 2003; SILVA; DA SILVA, 2008).

Fez-se a análise conformacional que permite explorar as conformações de menor energia (RODRIGUES, 2001) utilizando cálculos de mecânica molecular e o campo de força MMFF, o qual é direcionado a sistemas orgânicos, sendo capaz de gerar informações quantitativas sobre conformações e geometrias moleculares (HEHRE, 2003; HALGREN, 1996).

A otimização da estrutura de menor energia de cada fármaco foi feita por meio do método quantomecânico semiempírico RM1 (*Recife Model 1*) (ROCHA *et al.*, 2006), uma reparametrização do modelo AM1 (*Austin Model 1*) (DEWAR *et al.*, 1985), sendo adotado em detrimento dos outros métodos suportados pelo *Spartan'10* em virtude deste modelo apresentar uma melhor parametrização para moléculas que contém heteroátomos. Tal método envolve apenas os elétrons de valência dos átomos da molécula e o uso de parâmetros para simplificar a resolução da equação de Schrödinger (LEAL *et al.*, 2010).

As estruturas otimizadas foram submetidas ao cálculo de energia pelo método Hartree-Fock utilizando conjunto de base de polarização 6-31G*, que resulta da

adição de seis Gaussianas de segunda ordem (seis funções do tipo d, equivalentes a cinco orbitais d e um orbital s) à base quântica 6-31G para cada átomo diferente de hidrogênio (CARVALHO *et al.*, 2003; SANT'ANNA, 2015). Os cálculos foram feitos no vácuo, nesse caso, as conformações encontradas são influenciadas apenas pelas características e propriedades químicas de seus substituintes.

Foram obtidos descritores moleculares teóricos de 80 fármacos, usados como sonda, cujas estruturas foram obtidas a partir do banco de dados de fármacos DrugBank, dos quais 27 que atuam como substratos e 53 que atuam como inibidores da enzima CYP3A4 (ZHOU, 2008).

Neste estudo foram calculados os seguintes descritores moleculares teóricos: coeficiente de partição octanol/água calculado (cLogP), massa molecular, refratividade molar, momento de dipolo, polarizabilidade, energia do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO, *do inglês, Highest Occupied Molecular Orbital*), energia do orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO, *do inglês, Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), energia total, volume molecular, área molecular, ovalidade, área de superfície polar topológica (TPSA, *do inglês, Topological Polar Surface Area*), número de ligações rotacionais, número de doadores de ligações de hidrogênio e número de aceptores de ligação hidrogênio. Estes descritores teóricos fornecem informações importantes, que podem prever possíveis interações entre as estruturas das substâncias estudadas e a enzima CYP3A4. Através dos resultados dos descritores massa molecular, cLogP, número de doadores de ligação hidrogênio e aceptores de ligação de hidrogênio é possível fazer uma avaliação de biodisponibilidade dos fármacos em relação à "Regra dos 5" de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 2001).

As diversas classes terapêuticas que esse estudo contempla abrange antibióticos, ansiolíticos, antilipêmicos, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, imunossupressores, hormônios esteroidais, anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, antialérgicos, analgésicos, antidepressivos, antirretrovirais, antipsicóticos, antineoplásicos, antiestrogênicos, antidiabéticos, etc.

Os gráficos para os resultados dos descritores massa molecular, cLogP calculado, área de superfície polar topológica, número de ligações rotacionais, número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio foram construídos no OSIRIS Property Explorer (DataWarrior versão 5.0.0) (SANDER *et al.*, 2015). Ao passo

que os gráficos dos descritores refratividade molar, área molecular, volume molecular e ovalidade foram elaborados no Microsoft Excel® (2016).

5.1 Substratos

Substratos são moléculas que são metabolizadas ao ligarem-se no sítio ativo da enzima, isto é, sofrem reações químicas que os transformam em produtos (metabólitos). Em geral, os metabólitos de CYP3A4 sofrem reações de biotransformação (fase I) para se tornarem mais polares, portanto, mais hidrossolúveis, facilitando sua eliminação final (ZHOU, 2008).

Agrupou-se na **Tabela 1** os valores dos descritores físico-químicos e estéricos teóricos massa molecular (MM), coeficiente de partição octanol-água calculado (cLogP), área de superfície polar topológica (TPSA, do inglês *topological polar surface area*), número de ligações rotacionais (*nRot*), número de aceptores de ligação de hidrogênio (*nALH*), número de doadores de ligação de hidrogênio (*nDLH*), refratividade molar (RM), área molecular (AM), volume molecular (VM) e ovalidade (O), bem como os seus valores médios e as respectivas faixas para os substratos.

As estruturas químicas dos substratos de CYP3A4 estudados encontram-se no ANEXO 1.

Tabela 1 — Valores dos descritores teóricos Massa molecular, cLogP, TPSA, nRot, nALH, nDLH, RM, AM, VM e O para os 27 substratos estudados.

Fármaco	MM ^a (u.m.a.)	cLogP ^b	TPSA ^b (Å ²)	nRot ^b	nALH ^b	nDLH ^b	RM ^c	AM ^a (Å ²)	VM ^a (Å ³)	O ^a
Alfentanil	416,53	2,12	81,05	5	9	0	119,43	460,95	436,15	1,66
Alprazolam	308,77	2,62	43,07	2	4	0	90,65	303,54	296,65	1,41
Atorvastatina	558,65	5,62	111,79	1	7	4	158,26	571,85	572,04	1,72
Cerivastatina	459,56	4,32	99,88	0	6	3	127,87	501,46	478,35	1,7
Ciclosporina	1.202,64	2,90	278,8	4	23	5	375,47	1311,56	1298,76	2,28
Clarithromicina	747,96	2,10	182,91	0	14	4	194,09	760,99	772,62	1,87
Cortisol	362,47	1,42	94,83	1	5	3	97,53	356,59	364,08	1,45
Dapsona	248,31	1,01	94,56	2	4	2	67,19	256,82	234,01	1,40
Diazepam	284,75	2,98	32,67	4	3	0	87,95	287,65	277,93	1,40
Diclofenaco	296,15	3,89	49,33	1	3	2	77,55	280,57	265,25	1,41
Eritromicina	733,94	1,67	193,91	1	14	5	189,36	755,82	755,02	1,88
Etinilestradiol	296,41	3,80	40,46	6	2	2	88,84	317,76	318,97	1,41
Felodipina	384,26	2,63	110,45	2	8	1	108,95	376,27	355,9	1,55

Flunitrazepam	313,29	1,56	78,49	6	6	0	91,72	303,52	291,03	1,43
Lidocaína	234,34	2,16	32,34	8	3	1	72,81	298,91	273,23	1,47
Lovastatina	404,55	3,90	72,83	7	5	1	113,92	444,76	432,81	1,61
Midazolam	325,77	3,28	30,18	9	3	0	92,81	314,68	308,49	1,43
Nifedipina	346,34	1,55	110,45	7	8	1	94,52	350,79	332,68	1,51
Nisoldipina	371,43	4,09	64,63	11	5	1	100,53	405,96	386,29	1,58
Paclitaxel	853,92	3,19	221,29	9	15	4	218,96	791,19	824,43	1,86
Quinidina	324,42	2,61	45,59	12	4	1	99,73	348,74	343,84	1,47
Rifabutina	847,02	4,90	205,55	7	15	5	244,75	841,77	854,52	1,93
Sinvastatina	418,57	4,46	72,83	8	5	1	118,47	469,84	452,27	1,65
Tacrolimus	804,03	5,11	178,36	7	13	3	220,3	838,08	837	1,95
Terfenadina	471,69	6,26	43,7	5	3	2	149,82	531,25	531,91	1,67
Testosterona	288,43	3,50	37,3	14	2	1	85,36	309,9	312,81	1,39
Triazolam	343,22	3,23	43,07	15	4	0	95,66	315,22	309,28	1,43
Faixa	234,34 — 1202,64	1,01 — 6,26	30,18 — 278,80	0 — 15	2 — 23	0 — 5	67,19 — 375,47	256,82 — 1311,56	234,01 — 1298,76	1,39 — 2,28

MM - massa molecular, em unidades de massa atômica; cLogP – coeficiente de partição n-octanol/água calculado; TPSA (do inglês, Topological Polar Surface Area) – área de superfície polar topológica, em Å²; nRot – número de ligações rotacionais; nALH – número de aceptores de ligação de hidrogênio; nDLH – número de doadores de ligação de hidrogênio; RM – refratividade molar; AM – área molecular, em Å²; VM – volume molecular, em Å³; O – ovalidade.

a calculado no programa Spartan'10 Wavefunction, Inc. Irvine, CA; **b** calculado no programa OSIRIS Property Explorer (DataWarrior); **c** calculado no servidor SwissADME.

5.1.1 Massa Molecular

Observa-se na **Tabela 1** que os valores de massa molecular para os 27 substratos de CYP3A4 estudados variaram de 234,34 a 1202,64 u.m.a. Destes fármacos, 20 (74,1%) exibiram $MM < 500\text{Da}$, isto é, entre 234,34 e 471,69 u.m.a.. Em contrapartida, 6 fármacos (18,5%) apresentaram entre 733,94 e 853,92 u.m.a. e apenas 1 (7,4%) fármaco apresentou 1202,64 u.m.a., dentre os quais estão antibióticos que fogem a “regra dos 5”, antineoplásicos e imunossupressores que são administrados por via intravenosa. Dentro dessa última classe terapêutica, têm-se a ciclosporina que, além da via intravenosa, é também administrada por via oral, embora apresente massa molecular igual a 1202,64 Da, bastante superior ao critério da “regra dos 5”. Essa biodisponibilidade oral da ciclosporina, segundo Alex *et al.* (2011), pode ser explicada a partir da hipótese de que ocorre a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares na estrutura do fármaco, as quais são menos polares e, portanto, mais lipossolúveis, facilitando a permeabilidade à membrana e a absorção intestinal.

A massa molecular é calculada a partir da soma das massas atômicas dos elementos que a constituem, e é expressa em unidades de massa atômica (u.m.a) ou Daltons (Da) (MOLDOVEANU e DAVID, 2013). Consiste num importante descritor físico-químico associado à capacidade de absorção e permeação às membranas biológicas, de modo que a permeabilidade e, portanto, a absorção e a biodisponibilidade diminuem com o aumento da massa molecular (WATERBEEMD, 2007). Apesar de estar de maneira indireta relacionada com o volume da molécula, este descritor físico-químico não é capaz de demonstrar apropriadamente seu perfil tridimensional, sendo, apesar disto, também empregada como parâmetro estérico em estudos de QSAR (TAVARES, 2004).

A massa molecular está entre os descritores selecionados por Lipinski *et al.* (2001) para compor a “Regra dos 5”, regra associada com 90% dos fármacos de via oral que são aprovados para teste clínico de Fase II. Os fármacos, de acordo com a “Regra dos 5”, que apresentam $MM \leq 500\text{ Da}$, $c\text{LogP} \leq 5$ (ou $m\text{iLogP} \leq 4,5$), número de DLH ≤ 5 e número de ALH ≤ 10 provavelmente apresentarão boa biodisponibilidade oral quando seguem pelo menos três dos quatro critérios. Baseado nestes resultados, Lipinski e colaboradores sugeriram que compostos que apresentem dois ou mais parâmetros com valores fora destas faixas de corte têm grande chance de serem pouco permeáveis (LIPINSKI *et al.*, 2001).

O estudo de Lipinski *et al.* (2001) apresentou classes terapêuticas de fármacos que não se adequam por completo à “regra dos 5”, como antibióticos, antifúngicos, vitaminas, glicosídeos cardíacos, porém são ativos por via oral. Isso ocorre, pois em geral, esses fármacos possuem características estruturais as quais permitem que sejam substratos de transportadores presentes na membrana celular, por exemplo.

5.1.2 Coeficiente de Partição n-octanol/água calculado - cLogP

Como mostrado na **Tabela 1**, os valores do cLogP dos fármacos substratos de CYP3A4 variaram de 1,01 a 6,26, sendo que 3 fármacos (11,1%) apresentaram valores de cLogP >5 e 24 (88,9 %) apresentaram cLogP entre 1,01 e 4,89, como representado no **Gráfico 1**, no qual estão relacionados os valores do cLogP de cada substrato de acordo com as suas massas moleculares.

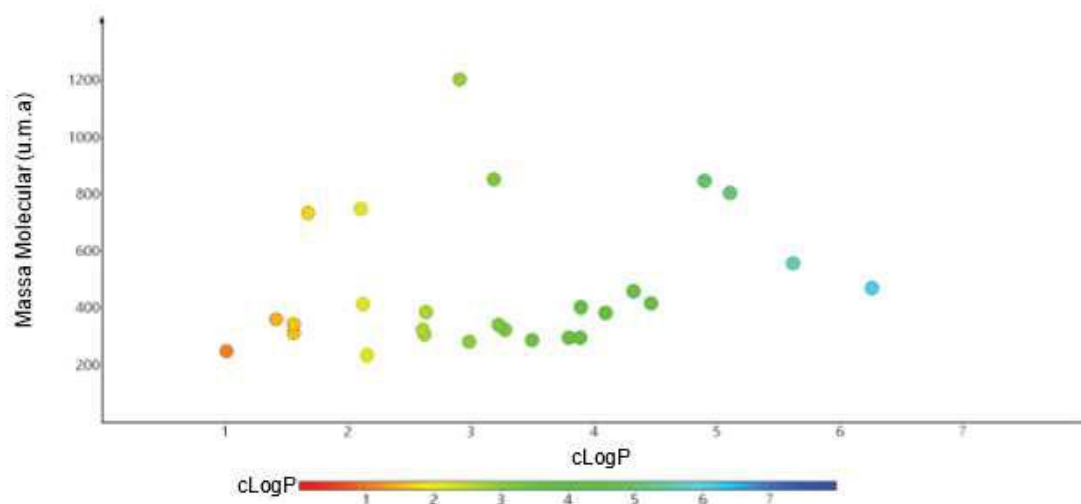


Gráfico 1 — Valores de cLogP obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Para um fármaco administrado por via oral, o primeiro passo é a absorção intestinal, sendo a lipofilicidade, uma propriedade importante no que diz respeito à permeação do mesmo através das membranas biológicas. Este parâmetro é determinado pelo logaritmo do coeficiente de partição 1-octanol/água (LogP), o qual é definido como a razão entre a concentração de uma substância na fase orgânica e sua concentração na fase aquosa numa condição de equilíbrio termodinâmico (LEO, 1993; VRAKA *et al.*, 2017). O cLogP, que é o LogP calculado, é um fator contribuinte crucial em vários parâmetros de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

(ADMET) (HANSCH *et al.*, 2004; VRAKA *et al.*, 2017). À vista disso, tem-se que quanto maior é o valor de logP, maior é a lipofilicidade da molécula.

A baixa hidrofiliicidade, portanto, um alto valor de LogP associadas às entidades químicas causa pobre absorção ou permeação nas membranas, isso porque, valores muito altos podem causar a retenção da molécula nas biomembranas, devido à alta lipossolubilidade, ao passo que valores muito baixos dificultam a difusão pela membrana (WARING, 2010). Portanto, as propriedades moleculares, tais como, hidrofobicidade e hidrofiliicidade estão envolvidas na absorção e biodisponibilidade dos fármacos assim como, nas interações hidrofóbicas fármaco-receptor, sendo, portanto, um descritor muito importante no processo de metabolização dos fármacos lipofílicos, os quais CYP3A4 tem predileção (WANG *et al.*, 2001).

Segundo Leach e Gillet (2007), a hidrofobicidade de uma molécula pode afetar o quão fortemente ela se liga à uma proteína e sua capacidade de passar através de uma membrana celular. À vista disso, o Log P consiste num importante descritor físico-químico de fármacos (ou micromoléculas), sendo capaz de alterar seus perfis farmacoterapêuticos, visto que a grande maioria dos fármacos ativos por via oral é absorvida passivamente, tendo que atravessar as membranas biológicas. Aqueles fármacos que apresentam maior LogP tendem a apresentar maior taxa de permeabilidade pelas biomembranas, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade (LIU, TESTA e FAHR, 2010; MÄLKIÄ *et al.*, 2004).

LogP consiste numa propriedade aditiva e possui caráter constitutivo (HANSCH, 1969; HANSCH *et al.*, 1973). Assim, "assume-se que todas as subestruturas (grupamentos ou átomos) de um composto bioativo contribuem, de modo aditivo e sob influência de sua vizinhança, para a hidrofobicidade do composto". A partir desse conceito foi possível o desenvolvimento de métodos matemáticos que calculam o coeficiente de partição, cLogP.

Os valores de cLogP mostrados na **Tabela 1** foram calculados como logaritmo do coeficiente de partição entre o n-octanol e a água [$\log C_{\text{octanol}}/C_{\text{água}}$], sendo estabelecido como a medida de hidrofobicidade do composto com base na abordagem Ghose-Crippen, isto é, nas contribuições dos átomos presentes na estrutura química (MANNHOLD, *et al.*, 2009), conforme a **Equação (1)**.

$$\log P = \sum n_i a_i \quad (1)$$

n_i = número de átomos de tipo i ; a_i = contribuição de um átomo do tipo i

5.1.3 TPSA (Área de Superfície Polar Topológica, do inglês Topological Polar Surface Area)

Os valores de TPSA para os substratos, os quais variaram de 30,18 a 278,80 \AA^2 (**Tabela 1**). Como representado no **Gráfico 2**, o qual relaciona os valores de TPSA de cada substrato com as suas massas moleculares, 21 fármacos (77,8%) apresentaram valores abaixo de 140 \AA^2 , variando entre 30,18 e 111,79 \AA^2 .

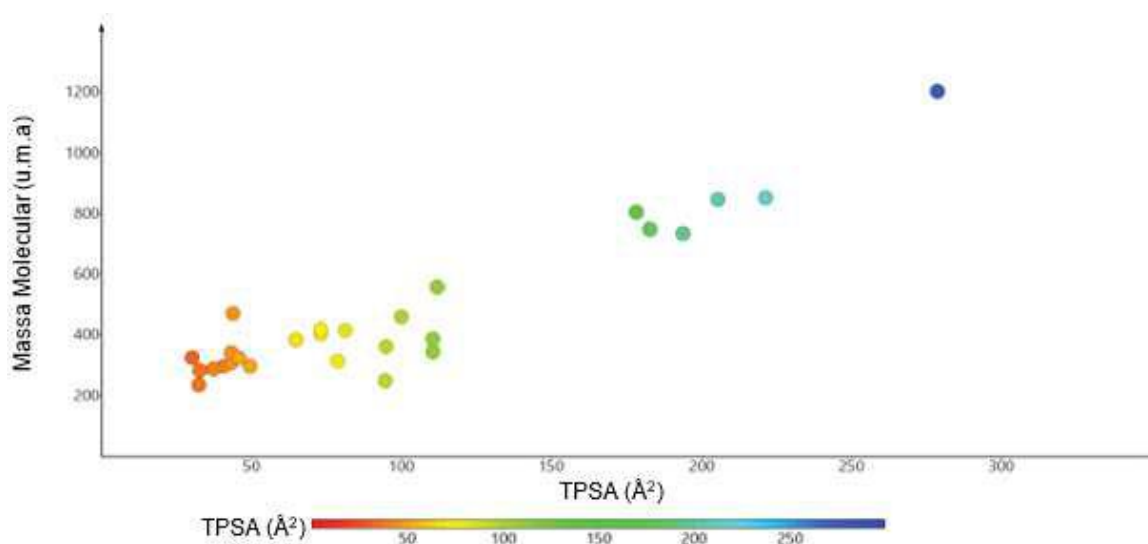


Gráfico 2 — Valores de TPSA obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

A área de superfície polar (PSA, *do inglês, polar surface area*) é definida como a soma das áreas de superfície de todos os átomos polares em uma molécula, como oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo, incluindo também os hidrogênios ligados a eles (OSIRIS Property Explorer, versão 5.0.0). É um descritor físico-químico importante usado na predição da absorção de fármacos, incluindo absorção intestinal e biodisponibilidade oral, permeabilidade em células Caco-2 e penetração na barreira hematoencefálica (ERTL *et al.*, 2000; VEBER *et al.*, 2002; FERNANDES e GATTASS, 2009). Isso é explicado devido aos grupos/átomos polares estarem envolvidos no processo de dessolvatação ao passarem de um ambiente extracelular aquoso para o interior mais lipofílico das biomembranas, dessa forma, a área de superfície polar

representa, pelo menos em parte, a energia envolvida no transporte da membrana de um composto (WATERBEEMD, 2007; PALM *et al.* 1996).

A PSA depende da conformação 3D da molécula, consumindo bastante tempo de cálculo. Dessa forma, foi proposto por Ertl, Rohde e Selzer (2000) um cálculo mais rápido, na soma das contribuições de superfície tabeladas de fragmentos polares, o que baseado ficou designado como PSA topológico ou TPSA (*do inglês, Topological Polar Surface Area*) (**Equação (2)**).

$$TPSA = \sum_i n_i c_i \quad (2)$$

onde n_i é a frequência do átomo tipo i na molécula e C_i e a contribuição de superfície do átomo tipo i .

Veber *et al.*, em 2002, propuseram mais dois critérios para a avaliação da biodisponibilidade oral, além da regra dos 5 de Lipinski *et al.* (2001), sendo a área de superfície polar um deles. Sugeriram que fármacos que apresentam um valor de PSA de até 140 Å² (ou número de doadores e aceitadores de ligação H ≤ 12) e número de ligações rotacionais ≤ 10 terão alta probabilidade de boa biodisponibilidade oral.

5.1.4 Número de ligações rotacionais (*nRot*)

Os valores do número de ligações rotacionais para os substratos variaram de 0 a 15, como mostrado na **Tabela 1**. No **Gráfico 3**, que relaciona os valores de número de ligações rotacionais de cada substrato com as suas massas moleculares, 23 (85,19%) apresentaram $nRot \leq 10$. No que se refere ao processo de interação fármaco-receptor, à medida que o número de ligações rotacionais aumenta, a molécula torna-se mais flexível e mais adaptável para uma interação eficiente com um sítio enzimático (ROMERO e ROMERO, 2014).

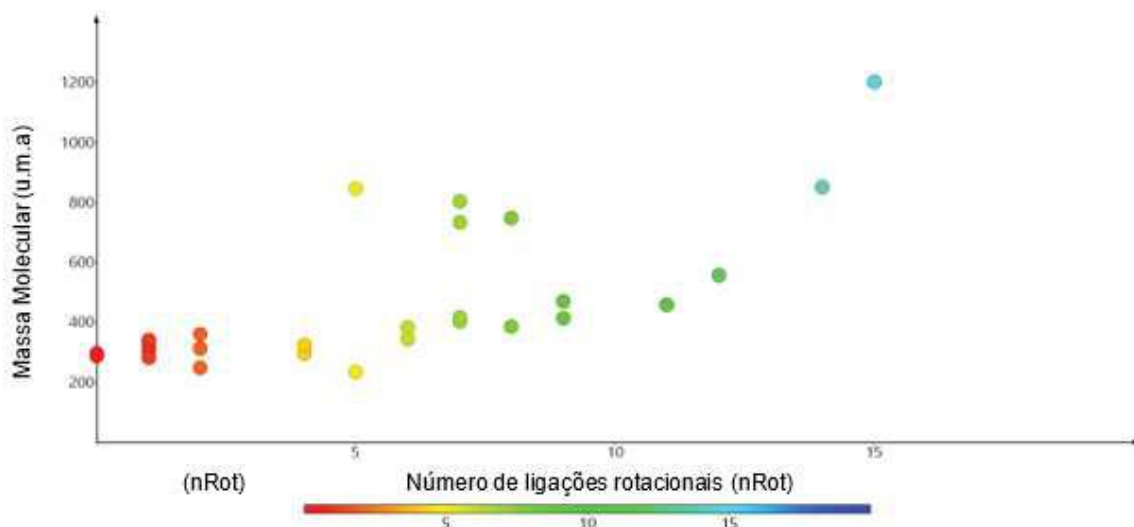


Gráfico 3 — Valores de número de ligações rotacionais obtidos para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Veber *et al.* (2002), as ligações rotacionais são definidas como qualquer ligação simples, não em um anel, ligada a um átomo pesado não-terminal (isto é, não hidrogênio). Sendo excluídas da contagem as ligações C-N amidas devido à sua alta barreira de energia rotacional.

O número de ligações rotacionais consiste numa aproximação grosseira da flexibilidade molecular (WICKER e COOPER, 2016), e, assim como a TPSA, consiste num descritor importante na predição de absorção e permeabilidade de fármacos. A rigidez molecular, ou seja, menor flexibilidade na estrutura, medida através da contagem de ligações rotacionais tem influência positiva na biodisponibilidade oral (VEBER *et al.*, 2002).

5.1.5 Número de aceptores de ligação de hidrogênio (*nALH*) e doadores de ligação de hidrogênio (*nDLH*)

De acordo com os resultados da **Tabela 1**, bem como representado nos **Gráfico 4** e **5**, os fármacos estudados que atuam como substratos possuem o número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio variando de 2 a 23 e 0 a 5, respectivamente.

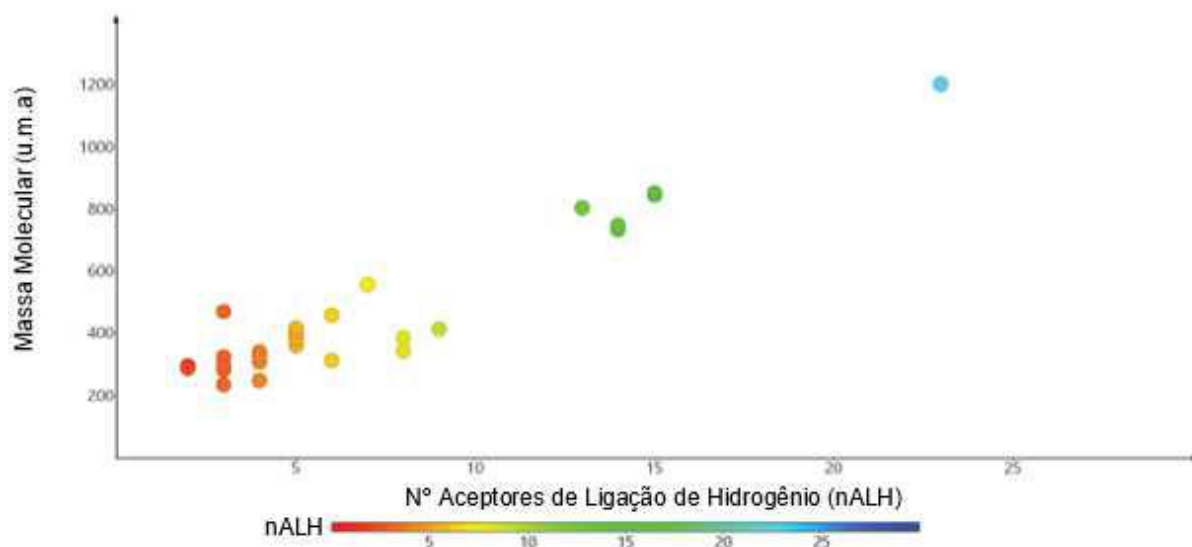


Gráfico 4 — Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Conforme representado no **Gráfico 4**, o qual relaciona o número de aceptores de ligação de hidrogênio de cada substrato com as suas massas moleculares, observa-se que 21 fármacos (77,8%) apresentaram $nALH \leq 9$.

No **Gráfico 5**, que relaciona o número de doadores de ligação de hidrogênio de cada substrato com as suas massas moleculares, observa-se que 6 fármacos (22,2%) não possuem doadores de ligação de hidrogênio, 8 (29,6%) apresentam 1 doador, 4 (14,8%) apresentaram 2 doadores, 3 (11,1%) apresentaram 3 doadores, 3 (11,1%) apresentam 4 doadores e 3 (11,1%) possuem 5 doadores de ligação de hidrogênio.

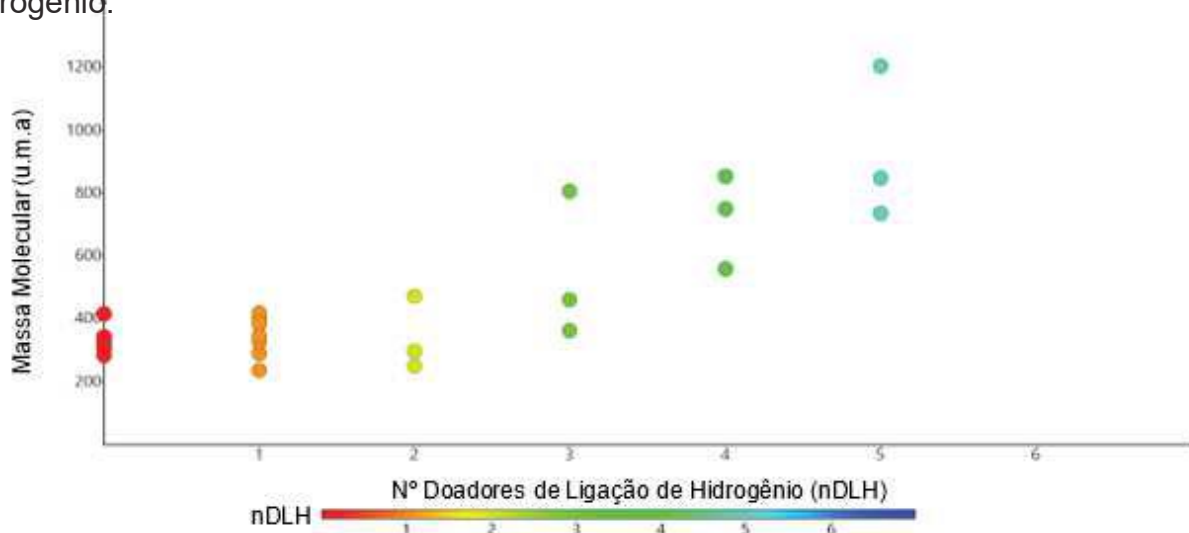


Gráfico 5 — Número de Doadores de Ligação de Hidrogênio para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Segundo Lipinsk *et al.* (2001) a soma dos átomos de N e O em uma molécula é uma medida aproximada da capacidade de aceitação da ligação H e a contagem de OH e NH um modelo para a capacidade de ser doador de ligação H.

O caráterceptor/doador de ligação hidrogênio dos átomos presentes na estrutura química consiste em um fator importante na atividade de fármacos e xenobióticos, pois muitas interações fármaco - alvo molecular envolvem ligação de hidrogênio (SCHWÖBEL *et al.*, 2011) e a solubilidade e a partição aquosas são controladas em grande parte por ela (GHAFOURIAN e DEARDEN, 2004). Assim, o número de aceptores de ligação de hidrogênio (O e N) e o número de doadores de ligação de hidrogênio (OH e NH) estão relacionados diretamente à polaridade e à permeabilidade celular de moléculas (ALEX *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2002). Assim, é relativamente desfavorável para uma substância fazer muitas ligações de hidrogênio, uma vez que isso afetaria inversamente o grau de permeabilidade e também a absorção (WATERBEEMD e GIFFORD, 2003; CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018).

A presença de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio além de serem importantes para a permeabilidade de fármacos nas biomembranas, é para o reconhecimento molecular e, portanto, não apenas determinarão a atividade de um composto, mas também suas propriedades de metabolismo ou de transporte (WINIWARTER *et al.*, 2007). Visto que diversos fármacos são reconhecidos molecularmente por meio de ligações de hidrogênio, envolvendo a participação de ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, diretas ou intermediadas por moléculas de água, é muito importante a relevância desses descritores na predição de propriedades moleculares de possíveis candidatos à fármacos (LIU *et al.*, 2008; LEUNG, ABBENANTE e FAIRLIE, 2000).

5.1.6 Refratividade Molar

Como observado na **Tabela 1**, a refratividade molar, para os substratos variou entre 67,1 e 375,47 cm³.mol⁻¹. Como representado no **Gráfico 6**, 26 (96,3%) fármacos apresentaram valores próximos entre si e 1 fármaco apresentou um valor de RM igual a 375,47 cm³.mol⁻¹.

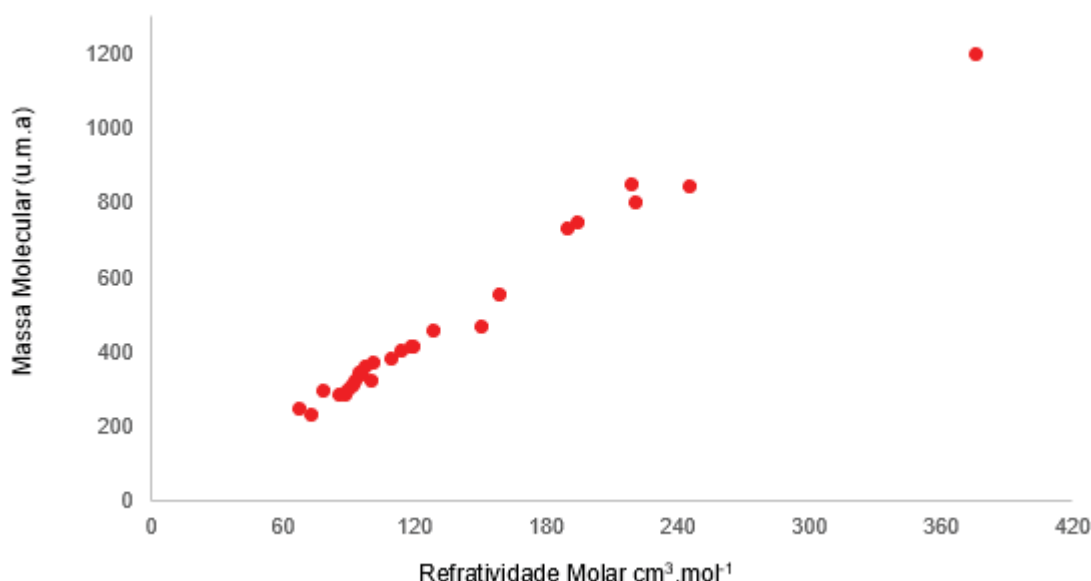


Gráfico 6 — Valores de Refratividade Molar para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

A refratividade molar é um descritor relacionado ao tamanho, sendo definida como o volume molar corrigido pelo índice de refração (SANT'ANNA, 2002; ROY *et al.*, 2015;), conforme a de Lorenz Lorentz (**Equação (3)**) (KRAGH, 2018):

$$RM = \left[\frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \right] \left(\frac{MM}{d} \right) \quad (3)$$

em que n é o índice de refração, MM é a massa molecular e d é a densidade da substância. O volume molar é a razão entre a massa molecular e a densidade.

Dunn (1977, apud TAVARES, 2004, p. 635) sugeriu que o valor de refratividade molar e a conformação tridimensional da estrutura molecular de fármacos possuem uma relação. Assim, a refratividade molar estaria diretamente relacionada ao ajuste da molécula a seu sítio receptor.

Assim como o clogP , a refratividade molar influencia não só a ligação ao receptor, mas também a captação celular e biodisponibilidade (GHOSE; VISWANADHAN; WENDOLOSKI, 1999; PADRON, CARRASCO e PELLON, 2002), além de ser também uma propriedade físico-química de caráter constitutivo-aditiva e que depende notavelmente da estrutura química da molécula, podendo expressar o caráter lipofílico e eletrônico dos substituintes (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010; TAVARES, 2004; CONSONNI e TODESCHINI, 2010; ROY *et al.*, 2015), visto que está

diretamente relacionada com a polarizabilidade (SANT'ANNA, 2002; WILDMAN; CRIPPEN, 1999) sendo considerado um descritor misto, estérico-eletrônico (TAVARES, 2004).

5.1.7 Área Molecular

Em relação à área molecular, a **Tabela 1** apresenta os resultados para este descritor geométrico, cujo menor valor foi de 256,82 Å² e o fármaco de maior área exibiu 1311,56 Å², sendo que dos substratos estudados, 21 fármacos (77,8%) apresentaram área entre 256,82 Å² e 571,85 Å², 5 fármacos (23,8%) tiveram área entre 755,82 Å² e 841,77 Å² e 1 fármaco (3,7%) exibiu 1311,56 Å² (Vide **Gráfico 7**).

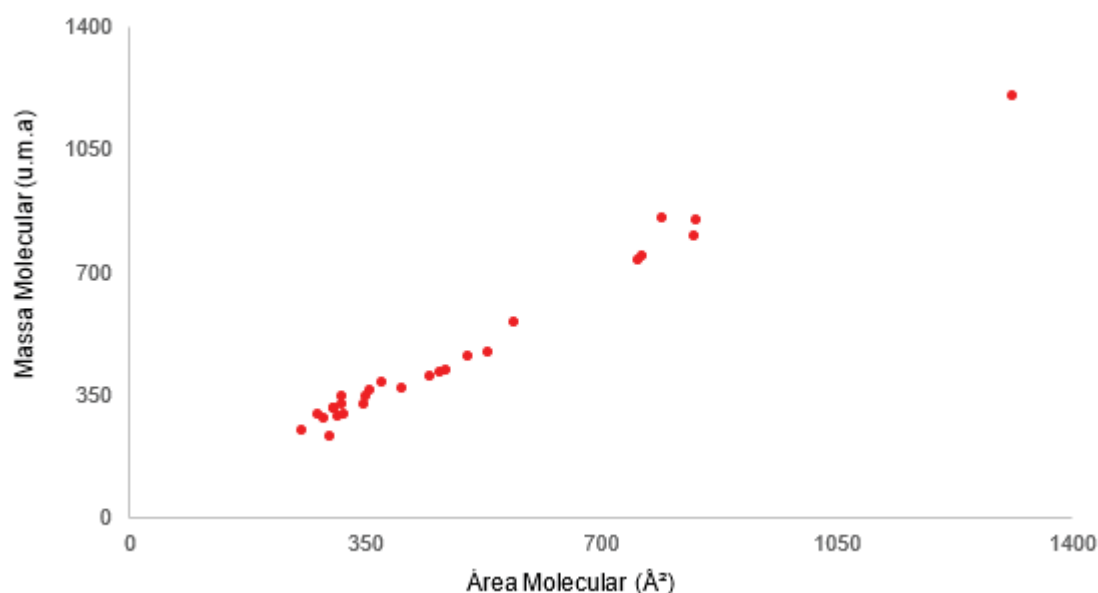


Gráfico 7 — Valores de Área Molecular para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

A área molecular ou área de superfície molecular, obtida em Å², é um descritor geométrico/estérico 3D que pode ser definido como a área de van der Waals de uma molécula, isto é, a superfície determinada pelo raio de van der Waals de cada átomo. Dessa forma, considera-se que todos os átomos sejam esferas definidas pelos raios de Van der Waals (WINIWARTER *et al.*, 2007). Ou pode-se definir uma área de superfície acessível ao solvente, isto é, superfície traçada a partir do centro de uma sonda esférica (geralmente de 1,4 Å, representando uma molécula de água) que

percorre a superfície de Van der Waals (WINIWARTER *et al.*, 2007; SANT'ANNA, 2015). A área de superfície molecular consiste num descritor que está relacionado à ligação, transporte e solubilidade (ROY *et al.*, 2015), sendo, portanto, importante no estudo de propriedades de fármacos.

5.1.8 Volume Molecular

Como mostrado na **Tabela 1**, o fármaco de menor volume apresentou 234,01 \AA^3 e o de maior volume 1298,76 \AA^3 . Vide **Gráfico 8**, o qual relaciona os valores de volume molecular com as massas moleculares dos substratos.

Visto que a enzima CYP3A4 possui um sítio ativo amplo e flexível (EKROOS e SJÖGREN, 2006), tanto substratos de menor volume como de maior volume conseguem se ligar no sítio enzimático.

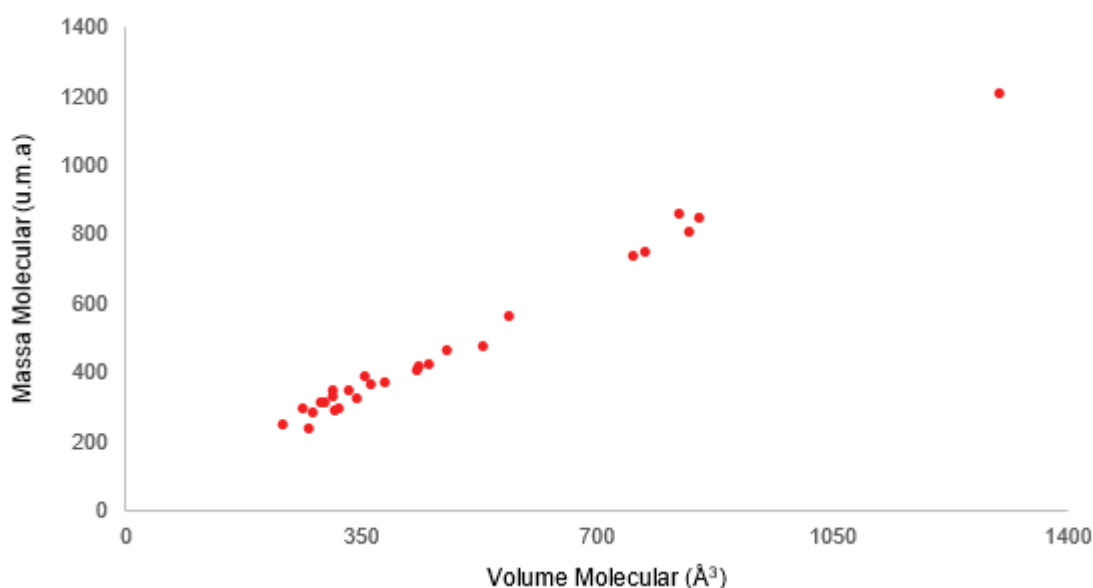


Gráfico 8 — Valores de Volume Molecular para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Dos fármacos estudados, 26 (96,3%) apresentaram volume molecular de 234,01 a 854,52 \AA^3 .

O volume molecular, obtido em \AA^3 , é um descritor estérico, representado pelo volume de Van der Waals, que está relacionado com o relevo de uma determinada estrutura ou subestrutura molecular. Este parâmetro pode ser definido como sendo o volume impenetrável por outra molécula. (TAVARES, 2004) Assim como a área

molecular, o volume também está relacionado ao transporte e à ligação de uma micromolécula (p.ex., fármaco) ao seu alvo molecular. (ROY *et al.*, 2015).

5.1.9 Ovalidade

A **Tabela 1** apresenta os resultados para a ovalidade, cujos valores variaram de 1,39 a 2,28, como também representado no **Gráfico 9**, o qual relaciona os valores de ovalidade dos substratos com as suas massas moleculares. Dos substratos estudados, 26 (96,3%) apresentaram ovalidade entre 1,40 e 1,95.

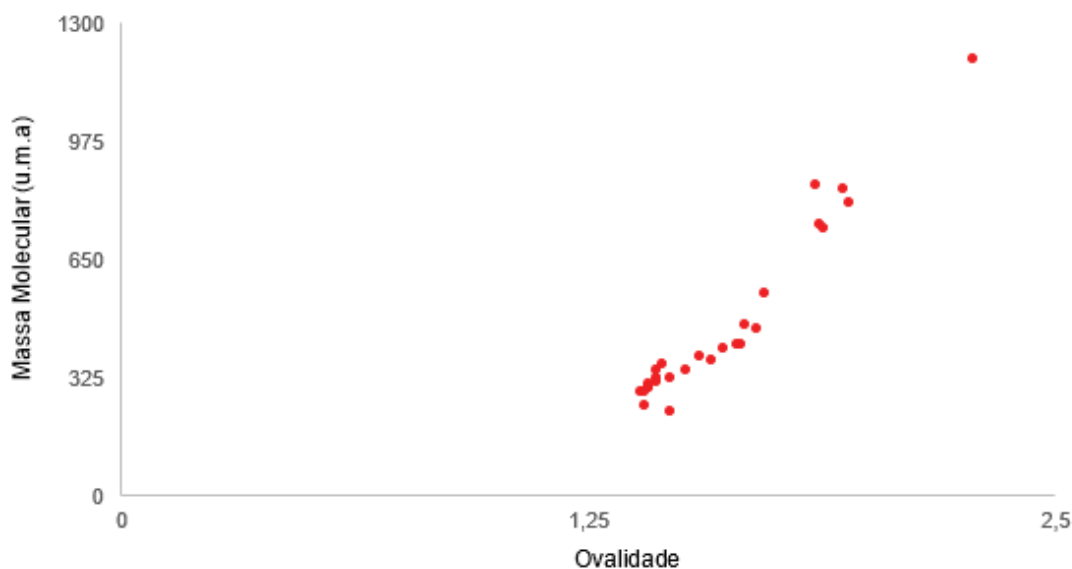


Gráfico 9 — Valores de Ovalidade para os substratos estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Ovalidade, um descritor relacionado à forma (estérico), consiste na razão entre a área superficial molecular e a superfície de uma esfera com o mesmo volume (ROY *et al.*, 2015; BODOR; BUCHWALD; HUANG, 1999). Isto é, ovalidade é descrita pela razão entre volume e área.

O índice de ovalidade está relacionado à área de superfície molecular e ao volume de van der Waals, e aumenta com o aumento da linearidade estrutural. (STEFANIU e PINTILIE, 2018). Dessa forma, consiste num importante parâmetro no que se refere ao reconhecimento molecular, visto que este é determinado pelas características tridimensionais do ligante (VLAIA *et al.*, 2009).

Este descritor molecular que indica o desvio da forma esférica, considerando seu valor 1 para a forma esférica. (STEFANIU e PINTILIE, 2018; KLUNZINGER, 2005; HADNI e ELHALLAOUI, 2020). É definida pela **Equação (4)** (BODOR; BUCHWALD; HUANG, 1999):

$$O = \frac{A}{4\pi \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{\frac{2}{3}}} \quad (4)$$

onde, A é a área se superfície e V é o volume molecular. Se $O = 1,0$, esta é uma esfera perfeita. Se $O > 1,0$, há um cilindro e se $O < 1,0$, tem-se uma geometria mais próxima de um disco. (VILLANUEVA-GARCÍA *et al.*, 2005).

A **Tabela 2** apresenta os valores dos descritores eletrônicos teóricos energia de LUMO (E_{LUMO}), energia de HOMO (E_{HOMO}), a diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO (GAP), energia total (ET), momento de dipolo (μ) e polarizabilidade calculados no programa *Spartan'10* para os 27 substratos estudados.

Tabela 2 — Valores dos descritores teóricos E_{LUMO} , E_{HOMO} , GAP , ET para os 27 substratos estudados. Elaborado pela autora.

Fármaco	E_{LUMO}^a (eV)	E_{HOMO}^a (eV)	Gap^a ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$) (eV)	ET^a (eV)	μ^a (debye)	Polarizabilidade ($10^{-30} m^3$) ^a
Alfentanil	3,43	-9,17	12,60	-1.365,04	3,33	73,79
Alprazolam	1,80	-8,84	10,64	-1.328,58	6,04	62,93
Atorvastatina	2,80	-7,74	10,54	-1.852,67	9,46	85,30
Cerivastatina	2,47	-9,01	11,48	-1.532,52	9,97	77,48
Ciclosporina	4,09	-9,03	13,12	-3.909,69	6,75	38,37
Claritromicina	3,85	-10,20	14,05	-2.506,65	5,46	38,08
Cortisol	3,19	-9,61	12,80	-1.186,94	4,45	67,90
Dapsona	3,05	-7,67	10,72	-1.117,44	8,66	57,83
Diazepam	2,03	-8,83	10,86	-1.256,70	3,59	61,37
Diclofenaco	3,24	-7,84	11,08	-1.659,69	1,32	60,29
Eritromicina	4,37	-9,41	13,78	-2.467,64	2,85	38,14
Etinilestradiol	3,81	-7,94	11,75	-920,98	1,63	64,49
Felodipina	2,46	-8,25	10,71	-1.965,54	4,52	67,73
Flunitrazepam	1,30	-9,28	10,58	-1.100,11	1,08	62,49
Lidocaína	3,88	-8,00	12,36	-726,72	3,87	60,63
Lovastatina	3,40	-8,18	11,58	-1.304,10	6,03	73,76
Midazolam	2,09	-8,09	10,18	-1.411,43	3,17	64,00
Nifedipina	2,08	-8,34	10,42	-1.212,18	5,21	65,91
Nisoldipina	2,14	-8,29	10,43	-1.238,55	7,75	70,25

Paclitaxel	2,21	-8,89	11,10	-2.911,92	9,43	38,76
Quinidina	2,35	-7,80	10,15	-1.029,88	3,02	66,88
Rifabutina	0,08	-6,58	6,66	-2.819,06	2,59	39,80
Sinvastatina	3,60	-8,15	11,75	-1.343,13	5,12	75,30
Tacrolimus	2,67	-8,81	11,48	-2.658,99	4,40	38,67
Terfenadina	3,54	-8,26	11,80	-1.439,79	1,83	81,75
Testosterona	3,07	-9,59	12,66	-885,49	6,36	63,78
Triazolam	1,81	-8,85	10,66	-1.787,45	6,10	63,95

Faixa	0,08 — 4,37	-10,20 — -6,58	6,66 — 14,05	-3.909,69 — - 726,72	1,08 — 9,97	38,08 — 85,30
--------------	-------------	----------------	--------------	----------------------	-------------	---------------

E_{HOMO} - energia do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO, *do inglês, Highest Occupied Molecular Orbital*), em elétron-volts; E_{LUMO} - energia do orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO, *do inglês, Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), em elétron-volts; GAP - diferença de energias entre os orbitas HOMO e LUMO, em elétron-volts; ET-energia total, em elétron-volts; μ - Momento de dipolo, em debye.

^a calculado no programa *Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA.

5.1.10 Energias de LUMO e HOMO

As energias do LUMO e do HOMO mostradas na **Tabela 2**, variaram de 0,08 a 4,37 eV e -10,20 a - 6,58 eV, respectivamente. Em relação aos valores de *gap* calculados, 26 fármacos (96,3%) apresentaram valores entre 10,15 e 14,05 eV e apenas 1 fármaco (3,7%) exibiu energia *gap* igual a 6,66 eV.

Os Orbitais de fronteira Molecular Ocupado de Maior Energia (HOMO, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e Desocupado de Menor Energia (LUMO, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) são descritores importantes relacionados à reatividade de moléculas (STEFANIU e PINTILIE, 2018).

A análise destes orbitais bem como de suas energias fornece informações importantes acerca da reatividade química de fármacos ou seus metabólitos que reagem quimicamente com suas enzimas-alvo, sendo um parâmetro bastante útil no planejamento de inibidores enzimáticos (SANT'ANNA, 2015).

Através do cálculo de orbital molecular obtém-se a energia dos orbitais moleculares ocupado de maior energia (HOMO) e desocupado de menor energia (LUMO), este representando a afinidade eletrônica de uma molécula ou a sua capacidade de atuar como eletrófilo, ou seja, a sua susceptibilidade a sofrer ataques por nucleófilos, dessa forma, aceitando elétrons na reação química e, àquele, relacionado com o potencial de ionização de uma molécula e com sua reatividade como nucleófilo, assim, doando elétrons numa reação química (SANT'ANNA 2002; ARROIO, HONÓRIO e SILVA, 2010; HONÓRIO e SILVA, 2003; STEFANIU e PINTILIE, 2018).

Nesse contexto, as energias do orbitais ainda fornecem informações sobre formação de complexo de transferência de carga (CTC). Quanto maior o valor de E_{HOMO} , maior a capacidade de doar elétrons e, quanto menor for o E_{LUMO} , menor a resistência para aceitar elétrons (HONÓRIO e SILVA, 2003).

A formação de CTC envolve a transferência de um elétron do HOMO localizado no doador para o LUMO localizado no aceitador, portanto, pode-se esperar que o doador fique com carga positiva e o que aceita com carga negativa (HONÓRIO e SILVA, 2003).

A energia de *GAP* se refere à diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO, e é importante na caracterização da reatividade química e, conseqüentemente da

estabilidade das moléculas. Quanto menor o valor de *GAP*, mais reativo o composto (STEFANIU e PINTILIE, 2018).

Dos substratos estudados, o fármaco de menor valor de energia de HOMO foi a claritromicina, portanto com menor nucleofilicidade, já o de maior valor de energia de HOMO foi a rifabutina, portanto com maior nucleofilicidade, o qual apresentou também o menor valor de energia de LUMO, ao passo que o de maior energia de LUMO foi o fármaco eritromicina, portanto com menor eletrofilicidade.

Dos fármacos estudados, o de menor valor de energia *gap* foi a rifabutina, portanto, seria, teoricamente, a mais reativa em relação às demais, ao passo que a de maior energia *gap* foi o fármaco claritromicina, sendo, portanto, em relação às demais moléculas, teoricamente, a de menor reatividade.

5.1.11 Energia Total

Os resultados dos cálculos de energia total são mostrados na **Tabela 2**. Os valores de energia total variaram para os substratos estudados de - 3.909,69 a - 726,72 eV, sendo o fármaco de menor energia total a ciclosporina e o de maior energia total a lidocaína.

A estabilidade de uma espécie química pode ser estimada pela energia total, e é expressa como soma de todos os tipos de forças repulsivas e atrativas entre os átomos na estrutura, considerando o impacto do núcleo e evitando o impacto de elétrons (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Segundo Bowen e Guner (2013), a energia total (E_T) de um sistema molecular (**Equação (6)**), pode ser dividida em vários termos denominados forças potenciais ou equações de energia potencial, que são calculados separadamente e somados para obter a energia total da molécula, como as energias associadas à deformação do comprimento de ligação (E_s), a deformação do ângulo de ligação (E_a), ângulo de torção (E_t), interações de van der Waals (E_{vdW}) e eletrostáticas (E_{elet}).

$$E_T = \sum E_s + \sum E_a + \sum E_t + \sum E_{vdW} + \sum E_{elet} \quad (6)$$

A energia de uma molécula depende de sua geometria. Mesmo pequenas mudanças na estrutura podem levar a mudanças muito grandes na energia total. A escolha adequada da geometria molecular é, portanto, muito importante para iniciar

os estudos de modelagem. Por convenção, é expressa em unidades atômicas ou au. (*Spartan'10 Wavefunction*, Inc. Irvine, CA).

5.1.12 Momento de dipolo

Os resultados para o momento de dipolo dos substratos são mostrados na **Tabela 2**. o substrato com menor momento de dipolo exibiu 1,08 *debye* e o de maior momento de dipolo 9,97 *debye*, correspondendo aos fármacos flunitrazepam e cerivastatina, respectivamente.

O momento de dipolo ou momento dipolar, em *debye*, é um descritor muito usado para descrever a polaridade global de uma molécula baseando-se na magnitude da deslocalização das cargas quando átomos de eletronegatividades distintas são interligados (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Este descritor eletrônico consiste no vetor resultante que apresenta magnitude, sinal e direção da distribuição geral de carga em uma molécula com base na combinação de cargas nucleares e elétricas. (*Spartan'10 Wavefunction*, Inc. Irvine, CA). Tanto a magnitude quanto os componentes (X, Y e Z) do momento de dipolo são calculados, sendo determinado usando cargas atômicas parciais e coordenadas atômicas (ROY *et al.*, 2015).

O momento de dipolo é um dos descritores eletrônicos químico-quânticos (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010) que representam efeitos eletrônicos nas interações fármaco-alvo molecular (LIEN *et al.*, 1982). Essa propriedade contribui para as interações intermoleculares através de forças eletrostáticas indutivas e dispersivas, as quais são importantes para a reatividade molecular e formação do complexo enzima-substrato (ALPARONE e LIBRANDO, 2012; ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

5.1.12 Polarizabilidade

Os valores de polarizabilidade variaram de 38,08 a 85,30 10^{-30} m^3 . Dos fármacos estudados, 6 (22,2%) apresentaram valores entre 38,08 e 39,80 10^{-30} m^3 e 21 (77,8%) exibiram entre 57,83 e 85,30 10^{-30} m^3 .

A polarizabilidade é um descritor eletrônico químico-quântico fortemente relacionada à refratividade, sendo definida como a facilidade de uma molécula sofrer

uma distorção da sua nuvem eletrônica quando exposto a um campo elétrico externo (GONÇALVES *et al.*, 2006).

5.2 Inibidores

A **Tabela 3** apresenta os resultados dos descritores teóricos massa molecular, cLogP, área de superfície polar topológica, número de ligações rotacionais, número de aceptores de ligação de hidrogênio, número de doadores de ligação de hidrogênio, refratividade molar, área molecular, volume molecular e ovalidade para os 53 inibidores de CYP3A4 estudados, e a Tabela 4 apresenta a faixa e o valor médio de cada descritor.

Um inibidor é uma molécula que altera (por inibir reversível ou irreversivelmente) a capacidade da enzima em metabolizar os fármacos que são substratos, quando co-administrados (ZHOU, 2008), alterando potencialmente a taxa esperada de metabolismo de um ou de ambos as substâncias. Sob essa ótica, se um paciente faz administração por via oral de um fármaco que é metabolizado por essa CYP, e faz uso concomitantemente de outro fármaco/nutriente que iniba a enzima, a sua atividade enzimática poderá ser prejudicada, levando o indivíduo a maior exposição a efeitos tóxicos devido ao aumento dos níveis plasmáticos do fármaco (substrato) no organismo. De forma a ilustrar tal situação, tem-se que inibidores bem conhecidos de tirosina quinase usados para tratamento de câncer, como dasatinibe, erlotinibe e gefitinibe são substratos da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Se esses medicamentos são co-administrados com antimicrobianos, que também são inibidores do CYP3A4, por exemplo, claritromicina, eritromicina ou fluconazol, esses antimicrobianos podem aumentar o nível plasmático dos inibidores de tirosina quinase, levando a reações tóxicas, incluindo erupções cutâneas, anemia, hemorragia e sintomas gastrointestinais (ZAKHAROV *et al.*, 2016).

5.2.1 Massa Molecular

Como mostrado na **Tabela 3**, a massa molecular para os inibidores estudados variou de 133,39 a 1202,64 u.m.a.. Destes, 16 (30,2%) exibiram MM >500Da, dentre os quais estão antibióticos, oralmente ativos, cujas características estruturais permitem que os mesmos atuem como substratos para alguns transportadores que

ocorrem naturalmente nas membranas, imunossupressores, como a ciclosporina citada anteriormente, dentre outros que fogem à regra dos 5 de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 2001). Os demais variaram de 133,19 a 495,64 u.m.a. correspondendo a 69,8 %.

Tabela 3 — Valores dos descritores teóricos Massa Molecular, cLogP, TPSA, *nRot*, *nALH*, *nDLH*, RM, AM, VM e O para os 53 inibidores estudados. Elaborado pela autora.

Fármaco	MM ^a (u.m.a.)	cLogP ^b	TPSA ^b (Å ²)	<i>nRot</i> ^b	<i>nALH</i> ^b	<i>nDLH</i> ^b	RM ^c	AM ^a (Å ²)	VM ^a (Å ³)	O ^a
Amiodarona	645,32	6,28	42,68	11	4	0	144,33	507,08	484,43	1,70
Amitriptilina	277,41	4,41	3,24	3	1	0	90,96	303,02	322,29	1,46
Amlodipina	408,88	2,07	99,88	10	7	2	108,93	430,44	400,40	1,64
Amprenavir	505,64	2,26	139,57	11	9	3	133,62	539,73	506,40	1,76
Atazanavir	704,87	3,37	171,22	18	13	5	193,76	776,85	741,59	1,96
Azitromicina	749,00	1,66	180,08	7	14	5	200,78	767,35	781,77	1,87
Bromocriptina	654,61	3,77	118,21	5	10	3	177,59	597,46	596,53	1,74
Buprenorfina	467,65	4,34	62,16	5	5	2	136,84	460,75	486,00	1,54
Ciclosporina	1202,64	2,90	278,80	15	23	5	375,47	1311,56	1298,76	2,28
Clarithromicina	747,96	2,10	182,91	8	14	4	194,09	760,99	772,62	1,87
Clozapina	326,83	3,24	30,87	0	4	1	110,05	336,74	326,96	1,47
Delavirdina	456,57	1,84	118,81	5	9	3	134,45	476,55	448,73	1,68

Desipramina	266,39	3,62	15,27	4	2	1	88,86	315,80	303,92	1,44
Diclofenaco	296,15	3,89	49,33	4	3	2	77,55	280,57	265,25	1,41
Dihidralazina	190,21	-0,61	100,82	0	6	4	51,30	204,04	181,27	1,32
Diltiazem	414,53	2,49	84,38	7	6	0	117,39	435,38	419,52	1,61
Eritromicina	733,94	1,67	193,91	7	14	5	189,36	755,82	755,02	1,88
Etinilestradiol	296,41	3,80	40,46	0	2	2	88,84	317,76	318,97	1,41
Felodipina	384,26	4,09	64,63	6	5	1	100,53	376,27	355,90	1,55
Fenelzina	136,20	0,33	38,05	3	2	2	41,72	185,37	158,97	1,31
Fluoxetina	309,33	3,62	21,26	7	2	1	79,65	335,00	309,64	1,51
Fluvoxamina	318,34	3,15	56,84	10	4	1	78,62	354,61	314,91	1,58
Gestodene	310,44	3,26	37,30	1	2	1	92,96	335,38	337,58	1,43
Indinavir	613,80	2,85	118,03	12	9	4	182,62	647,68	649,71	1,79
Irinotecano	586,69	3,56	112,51	5	10	1	169,63	589,01	583,86	1,74
Isoniazida	137,14	-1,02	68,01	1	4	2	35,13	162,57	136,57	1,27

Levonorgestrel	312,45	3,54	37,30	1	2	1	93,43	336,48	341,01	1,43
Lidocaína	234,34	2,16	32,34	5	3	1	72,81	296,09	272,55	1,46
Lopinavir	628,81	4,85	120,00	15	9	4	187,92	674,94	672,08	1,82
Mibefradil	495,64	5,24	67,45	12	6	1	140,96	531,11	523,21	1,69
Midazolam	325,77	3,28	30,18	1	3	0	92,81	314,68	308,49	1,43
Mifepristone	429,60	5,71	40,54	2	3	1	131,65	457,78	467,30	1,57
Nefazodona	470,02	4,09	51,62	10	7	0	140,01	511,27	485,69	1,71
Nelfinavir	567,60	4,46	127,20	10	7	4	166,17	616,28	598,00	1,80
Nicardipina	479,53	1,56	113,69	11	9	1	136,33	509,35	484,96	1,71
Nortriptilina	263,38	4,14	12,03	3	1	1	86,06	314,79	303,14	1,44
Oleandomicina	687,87	1,47	165,98	6	13	3	176,32	716,00	707,18	1,87
Pioglitazona	356,47	3,08	93,59	7	5	1	102,17	378,35	355,49	1,56
Prazosina	383,41	1,78	106,95	4	9	1	110,36	397,64	374,86	1,58
Propoxifeno	339,48	4,28	29,54	9	3	0	103,22	390,64	385,07	1,53

Raloxifeno	473,59	5,60	98,24	7	5	2	141,21	463,41	471,18	1,58
Resveratrol	228,25	2,83	60,69	2	3	3	67,88	248,66	233,64	1,36
Ritonavir	720,96	4,72	202,26	18	11	4	197,82	765,73	734,56	1,94
Rosiglitazona	357,43	2,16	96,83	7	6	1	101,63	368,55	350,58	1,53
Saquinavir	670,86	2,84	166,75	13	11	5	192,87	716,03	700,95	1,88
Selegilina	187,29	2,10	3,24	4	1	0	61,31	252,33	232,14	1,38
Sertralina	306,24	4,20	12,03	2	1	1	85,99	310,45	298,34	1,44
Tadalafil	389,41	2,40	74,87	1	7	1	112,61	379,23	374,89	1,51
Tamoxifeno	371,52	4,72	12,47	8	2	0	119,72	441,38	427,43	1,61
Tranilcipromina	133,19	1,52	26,02	1	1	1	41,62	176,12	157,39	1,25
Troglitazona	441,55	4,39	110,16	5	6	2	125,55	448,51	434,87	1,62
Troleandomicina	813,98	2,93	184,19	12	16	0	205,53	830,86	828,60	1,95
Verapamil	454,61	4,93	63,95	13	6	0	132,46	521,39	502,22	1,71

MM - massa molecular, em unidades de massa atômica; cLogP – coeficiente de partição n-octanol/água calculado; TPSA (do inglês, *Topological Polar Surface Area*) – área de superfície polar topológica, em Å²; nRot – número de ligações rotacionais; nALH – número de aceptores de ligação de hidrogênio; nDLH – número de doadores de ligação de hidrogênio; RM – refratividade molar; AM – área molecular, em Å²; VM – volume molecular, em Å³; O – ovalidade. ^a calculado no programa *Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA; ^b calculado no programa *OSIRIS Property Explorer (DataWarrior)* ^c calculado no servidor SwissADME.

Tabela 4 — Faixa e valor médio de MM, cLogP, TPSA, *nRot*, *nALH*, *nDLH*, RM, AM, VM e O dos inibidores de CYP3A4 estudados. Elaborado pela autora.

	MM ^a (u.m.a.)	cLogP ^b	TPSA ^b (Å ²)	<i>nRot</i> ^b	<i>nALH</i> ^b	<i>nDLH</i> _b	RM ^c	AM ^a (Å ²)	VM ^a (Å ³)	O ^a
Faixa	133,19—1202,64	-1,02 — 6,28	3,24 — 278,80	0 — 18	1 — 23	0 — 5	35,13—375,47	162,57— 1311,56	136,57—1298,76	1,25—2,28
Valor médio	446,5	3,17	86,21	6,68	6,42	1,87	-	-	-	-

MM - massa molecular, em unidades de massa atômica; cLogP – coeficiente de partição n-octanol/água calculado; TPSA (do inglês, *Topological Polar Surface Area*) – área de superfície polar topológica, em Å²; *nRot* – número de ligações rotacionais; *nALH* – número de aceptores de ligação de hidrogênio; *nDLH* – número de doadores de ligação de hidrogênio; RM – refratividade molar; AM – área molecular, em Å²; VM – volume molecular, em Å³; O – ovalidade. ^a calculado no programa *Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA; ^b calculado no programa OSIRIS Property Explorer (DataWarrior); ^c calculado no servidor SwissADME.

Kiani e Jabeen (2019) analisaram alguns descritores físico-químicos, a saber, massa molecular, logP, TPSA, ligações rotacionais, *nALH* e *nDLH* de inibidores, os quais corresponderam grande parte à moléculas bioativas, envolvendo alguns fármacos, de enzimas do citocromo P450, incluindo CYP3A4, e verificaram que a MM média dos compostos analisados foi de 466,29 Da, semelhante ao valor médio obtido nesse estudo, 446,50Da (**Tabela 4**). O que é bem explicado pelo fato de que o CYP3A4 acomoda compostos grandes e estruturalmente diversos devido ao seu sítio de ligação bastante promíscuo. (EKROOS e SJÖGREN, 2006).

5.2.2 Coeficiente de Partição n-octanol/água calculado (cLogP)

De acordo com a **Tabela 4**, e como pode ser observado também no **Gráfico 10**, o qual relaciona os valores de cLogP dos fármacos inibidores de CYP3A4 com as suas massas moleculares, os valores de cLogP para os 53 inibidores estudados variaram de -1,02 a 6,28. Dois fármacos, isoniazida e dihidralazina apresentaram $cLogP < 0$, e o fármaco fenelzina exibiu um cLogP muito próximo de zero (**Tabela 3**), sendo, portanto, teoricamente, os mais hidrofílicos, e, tendo, provavelmente, consequente impacto desfavorável na biodisponibilidade oral.

Dos inibidores estudados, 49 (92,4%) apresentaram valores de cLogP dentro dos critérios da “regra dos 5” de Lipinski *et al.* (2001), isto é, com $cLogP < 5$. Por fim, 4 fármacos (7,6%) apresentaram $cLogP > 5$, portanto, mais lipossolúveis em relação aos demais.

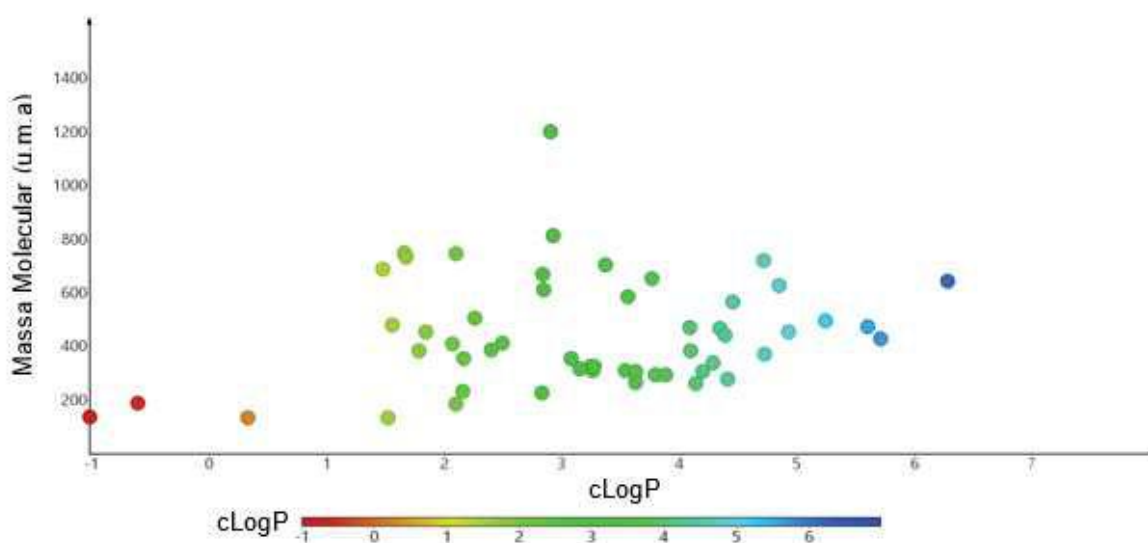


Gráfico 10 — Valores de cLogP obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

No estudo de Kiani e Jabeen (2019) o valor médio de cLogP dos inibidores de CYP3A4 foi de 3,80, semelhante ao cLogP médio de 3,17, obtido neste trabalho. Posto isso, verifica-se a tamanha importância deste descritor neste estudo, pois as enzimas CYP450, em especial CYP3A4, têm uma afinidade inerente por substratos lipofílicos, devido à sua natureza lipofílica (FISHELOVITCH *et al.*, 2009).

5.2.3 Área de Superfície Polar Topológica (TPSA)

Como observado na **Tabela 4** e no **Gráfico 11**, os valores de TPSA variaram de 3,24 a 278,80Å². Dos 53 fármacos inibidores estudados, 45 (84,9%) apresentaram TPSA < 140Å². Os demais apresentaram TPSA entre 165,98 e 278,80Å². Consistindo num descritor físico-químico importante relacionado à ligação de hidrogênio, sabe-se que uma tendência crescente nos valores de TPSA é indicativa de redução permeabilidade e biodisponibilidade. Os resultados do descritor físico-químico TPSA para os inibidores estudados são mostrados na **Tabela 3**. O valor médio de TPSA (vide **Tabela 4**) para os inibidores estudados, 86,21 Å², foi próximo ao valor obtido por Kiani e Jabeen (2019), 90,99 Å².

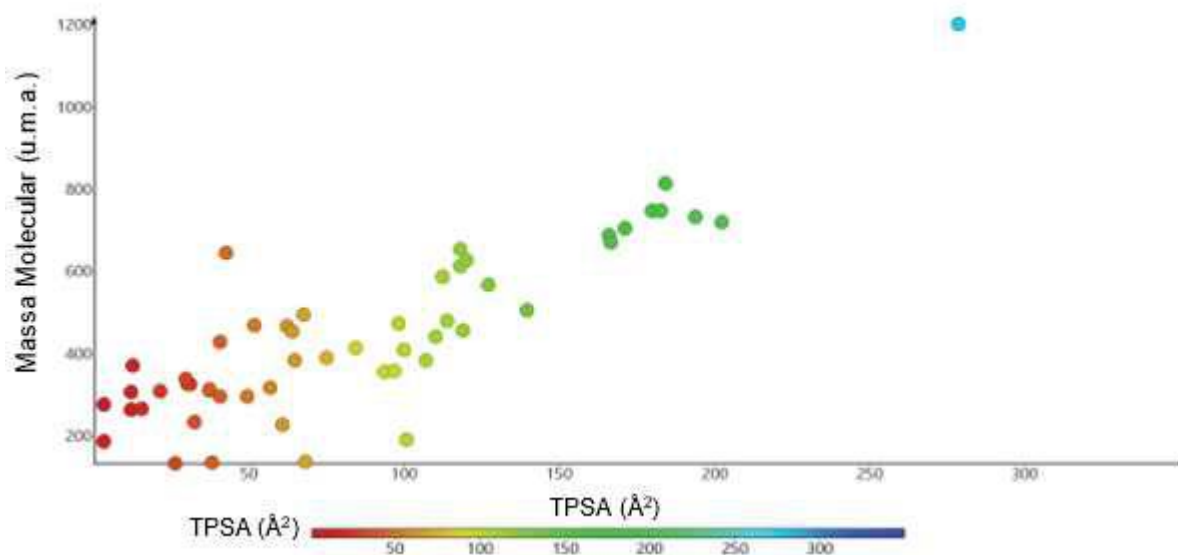


Gráfico 11 — Valores de TPSA obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

5.2.4 Número de Ligações Rotacionais ($nRot$)

Os resultados do número de ligações rotacionáveis ($nRot$), o qual codifica a flexibilidade molecular, sendo, portanto, importante para a permeabilidade e biodisponibilidade, para os inibidores deste estudo variaram de 0 a 18, como pode ser observado na **Tabela 4**. O **Gráfico 12** representa os valores de ligações rotacionáveis dos inibidores estudados de acordo com suas massas moleculares. O valor médio de $nRot$ dos inibidores deste estudo foi de 6,68, bastante similar ao valor médio dos inibidores estudados por Kiani e Jabeen (2019), de 6,78.

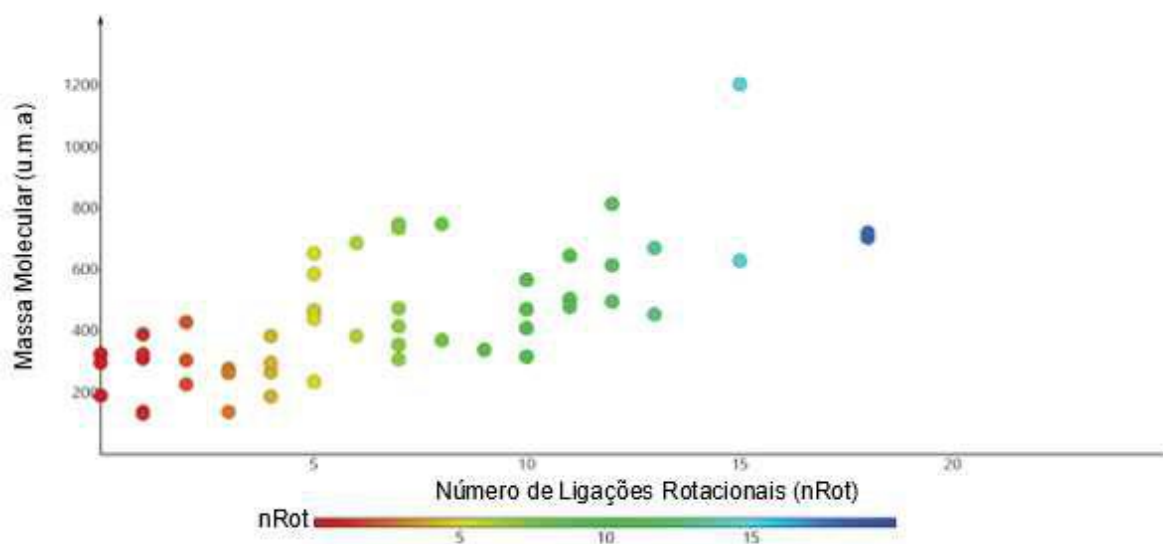


Gráfico 12 — Valores de $nRot$ obtidos para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

5.2.5 Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio ($nALH$) e Doadores de Ligação de Hidrogênio ($nDLH$)

Como mostrado na **Tabela 3**, o número de aceptores de ligação de hidrogênio dos inibidores estudados variou de 1 a 23 (52 fármacos, isto é, 98,11%, apresentaram $nALH \leq 16$) e o número de doadores de ligação de hidrogênio de 0 a 5, como apresentado na **Tabela 4** e nos **Gráficos 13** e **14**, os quais relacionam o número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio dos fármacos com as suas massas moleculares, respectivamente.

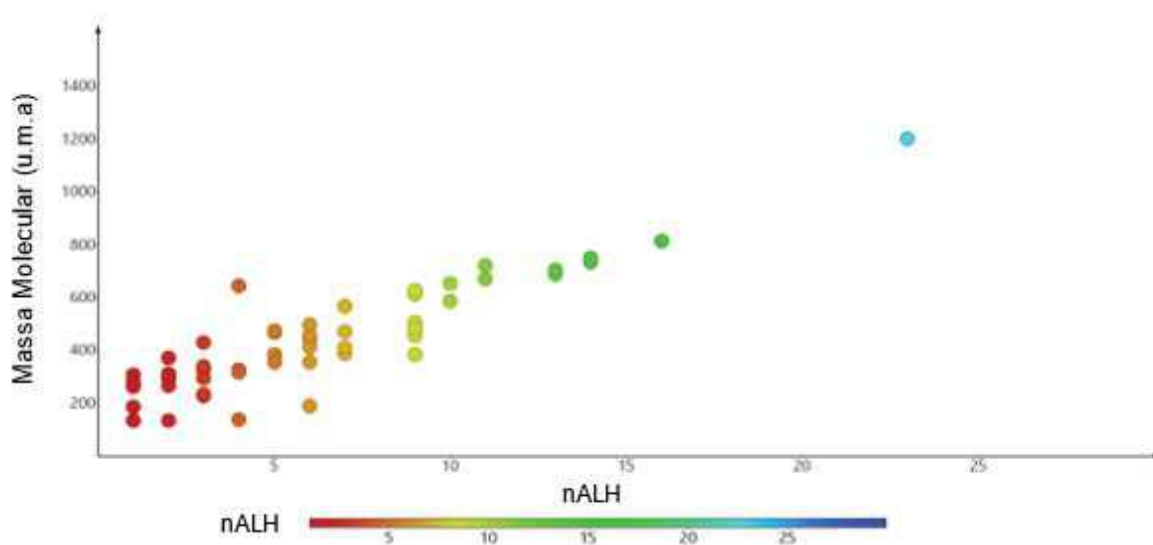


Gráfico 13 — Número de Aceptores de Ligação de Hidrogênio (*nALH*) para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

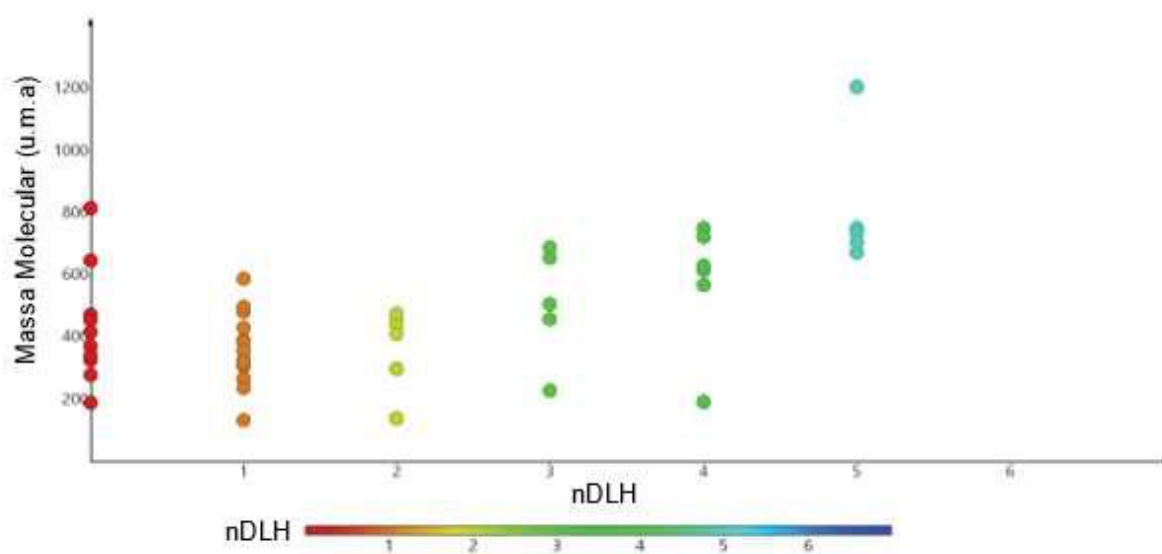


Gráfico 14 — Número de Doadores de Ligação de Hidrogênio (*nDLH*) para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

Como mostrado na **Tabela 4**, os valores médios de *nALH* e *nDLH* deste estudo foram 6,42 e 1,87, respectivamente, semelhante aos valores obtidos para os inibidores de CYP3A4 estudados por Kiani e Jabeen (2019), a saber 6,74 e 1,81, nessa ordem.

5.2.6 Refratividade Molar

Os valores de refração molar dos inibidores estão apresentados na **Tabela 4** e variaram de 35,13 a 375,47. Como pode ser observado no **Gráfico 15**, o qual relaciona a refração molar dos fármacos com as suas massas moleculares, 52 inibidores (98,1%) apresentaram esse descritor entre 35,13 e 205,53.

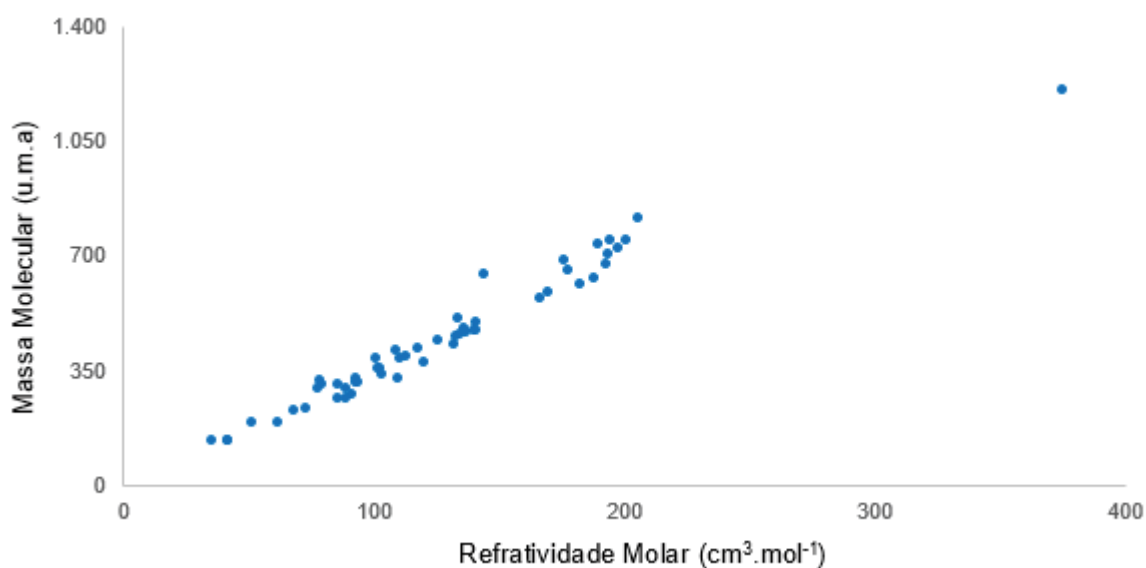


Gráfico 15 — Valores de Refratividade Molar para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

5.2.7 Área Molecular

Os resultados do descritor área molecular são apresentados na **Tabela 3**. A faixa dos valores de área molecular para os inibidores de CYP3A4 foi de 162,57 a 1311,56 Å², como mostrado na **Tabela 4** e representado no **Gráfico 16**, o qual relaciona os valores de área molecular de cada fármaco com as suas massas moleculares. Dos inibidores estudados, 52 (98,1%) apresentaram área entre 162,57 e 830,86 Å².

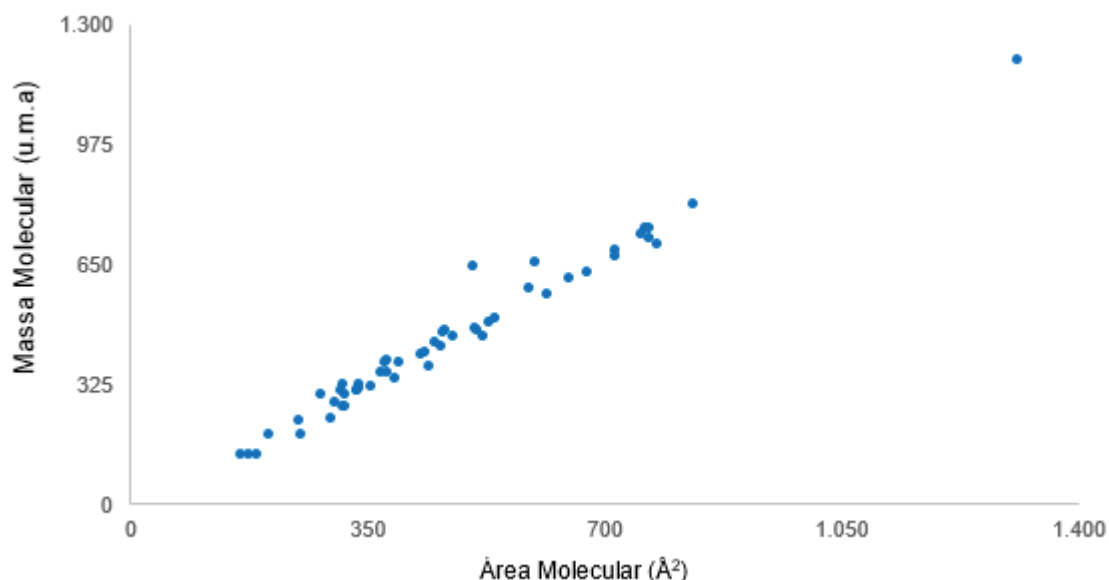


Gráfico 16 — Valores de Área Molecular para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

5.2.8 Volume Molecular

A variação dos resultados do volume molecular para os inibidores deu-se de 136,57 a 1298,76 Å³, como mostrado na **Tabela 4**. Dos fármacos estudados, 52 (98,1%) apresentaram volume entre 136,57 e 828,60 Å³, como representado no **Gráfico 17**, o qual relaciona os valores do volume molecular dos fármacos com suas massas moleculares.

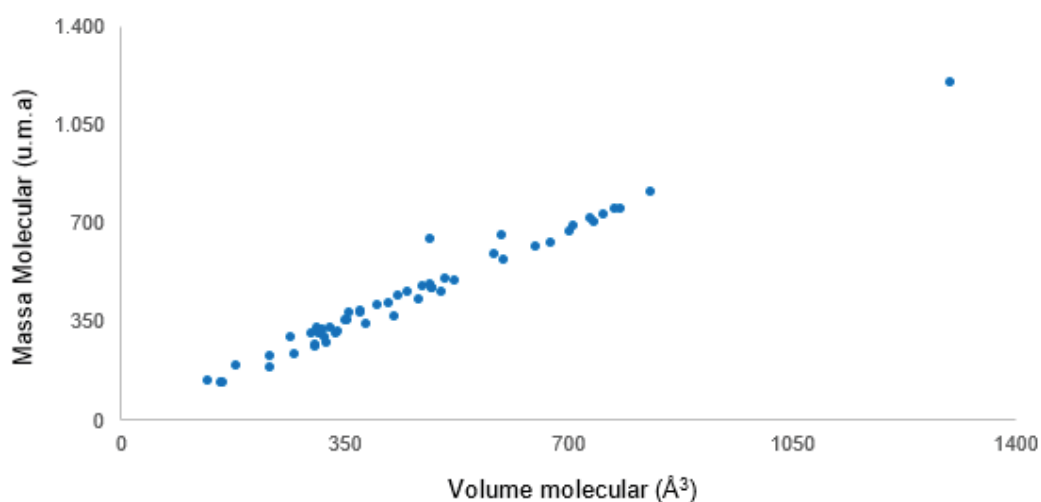


Gráfico 17 — Valores de Volume Molecular para os inibidores estudados de acordo com a massa molecular. Elaborado pela autora.

5.2.9 Ovalidade

A **Tabela 3** apresenta os resultados para a ovalidade dos inibidores estudados, cujos valores variaram de 1,25 a 2,28, como também representado no **Gráfico 18**, o qual relaciona os valores de ovalidade dos inibidores com as suas massas moleculares. Dos fármacos estudados, 52 (98,1%) apresentaram ovalidade entre 1,25 e 1,95.

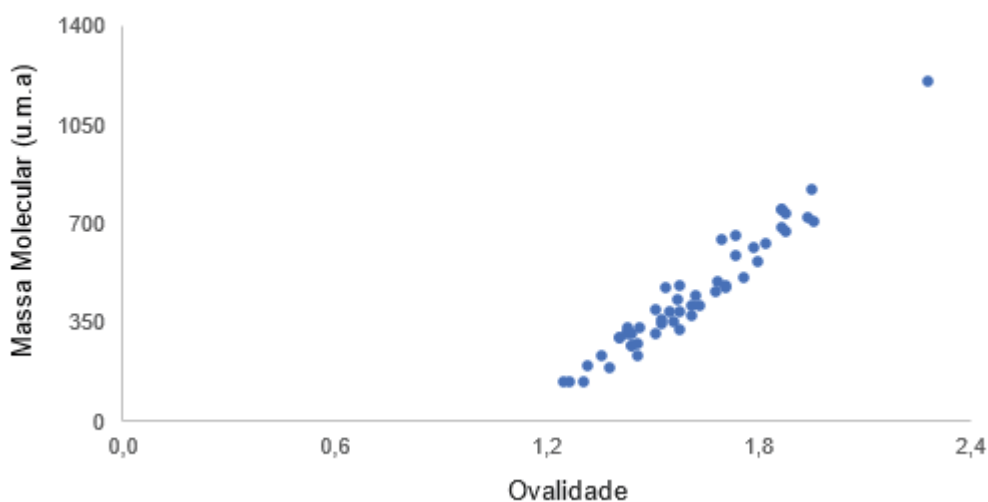


Gráfico 18 — Valores de Ovalidade para os inibidores estudados de acordo com a massa. Elaborado pela autora.

A **Tabela 5** apresenta os valores dos descritores eletrônicos teóricos: energia de LUMO (E_{LUMO}), energia de HOMO (E_{HOMO}), a diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO (GAP), energia total (ET), momento de dipolo (μ) e polarizabilidade calculados no programa *Spartan'10* para os 53 inibidores estudados.

Tabela 5 — Valores dos descritores teóricos E_{LUMO} , E_{HOMO} , Gap , ET para os 53 inibidores de CYP3A4 estudados. Elaborado pela autora.

Fármaco	E_{LUMO}^a (eV)	E_{HOMO}^a (eV)	Gap^a ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$) (eV)	ET^a (eV)	μ^a (debye)	Polarizabilidade ($10^{-30} m^3$) ^a
Amiodarona	11,26	10,90	0,36	-1264,89	1122,68	41,29
Amitriptilina	3,39	-8,29	11,68	-825,17	0,67	64,77
Amlodipina	2,66	-8,06	10,72	-1714,58	2,88	71,33
Amprenavir	3,16	-8,30	11,46	-1977,02	4,79	79,76
Atazanavir	2,56	-8,46	11,02	-2320,01	3,63	38,78
Azitromicina	4,55	-8,94	13,49	-2487,94	4,69	38,21
Bromocriptina	2,60	-7,56	10,16	-4453,74	5,52	38,98
Buprenorfina	3,84	-8,13	11,97	-1475,72	1,43	77,99
Ciclosporina	4,09	-9,03	13,12	-3909,69	6,75	38,37
Claritromicina	3,85	-10,20	14,05	-2506,66	5,46	38,08
Clozapina	2,47	-7,84	10,31	-1369,93	4,57	65,47
Delavirdina	2,31	-7,69	10,00	-1798,11	5,66	75,42
Desipramina	3,68	-7,98	11,66	-803,30	0,83	63,29
Diclofenaco	3,24	-7,84	11,08	-1659,70	1,32	60,29
Dihidralazina	2,74	-7,53	10,27	-635,28	4,26	53,66
Diltiazem	3,02	-8,16	11,18	-1654,07	0,75	72,78
Eritromicina	4,37	-9,41	13,78	-2467,64	2,85	38,14
Etinilestradiol	3,81	-7,94	11,75	-920,98	1,63	64,49

Felodipina	2,46	-8,25	10,71	-1965,54	4,52	67,73
Fenelzina	3,98	-8,71	12,69	-418,77	0,32	51,29
Fluoxetina	3,26	-8,98	12,24	-1081,86	3,64	63,62
Fluvoxamina	2,65	-9,04	11,69	-1137,10	5,04	64,17
Gestodene	3,10	-9,52	12,62	-959,98	5,76	65,79
Indinavir	3,10	-8,39	11,49	-1962,27	2,85	38,67
Irinotecano	1,25	-7,99	9,24	-1938,78	10,90	86,56
Isoniazida	2,34	-9,73	12,07	-469,46	2,03	49,61
Levonorgestrel	3,15	-9,57	12,72	-961,16	5,35	66,05
Lidocaína	3,88	-8,00	11,88	-726,72	4,11	60,69
Lopinavir	3,60	-8,39	11,99	-2021,18	5,19	38,55
Mibefradil	3,26	-7,29	10,55	-1607,63	5,37	81,33
Midazolam	2,09	-8,09	10,18	-1411,43	3,17	64,00
Mifepristone	2,45	-7,73	10,18	-1322,61	3,78	76,88
Nefazodona	3,48	-8,49	11,97	-1846,73	3,88	77,96
Nelfinavir	3,11	-8,34	11,45	-2098,29	5,30	87,19
Nicardipina	2,02	-8,41	10,43	-1613,83	9,63	78,26
Nortriptilina	3,37	-8,31	11,68	-786,14	1,39	63,22
Oleandomicina	3,83	-9,82	13,65	-2313,51	5,32	38,17
Pioglitazona	3,34	-8,44	11,78	-1462,16	2,17	67,44
Prazosina	2,64	-7,66	10,30	-1303,36	4,57	69,36
Propoxifeno	3,78	-8,58	12,36	-1054,13	2,13	69,71
Raloxifeno	2,18	-7,48	9,66	-1827,40	5,59	77,32

Resveratrol	2,93	-7,60	10,53	-761,69	0,90	57,85
Ritonavir	2,95	-8,63	11,58	-2925,10	5,88	38,65
Rosiglitazona	3,03	-8,54	11,57	-1478,13	2,39	67,09
Saquinavir	1,29	-8,70	9,99	-2169,16	7,09	39,02
Selegilina	3,88	-8,68	12,56	-556,56	1,12	57,25
Sertralina	3,08	-8,55	11,63	-1627,05	3,06	62,84
Tadalafil	3,38	-7,55	10,93	-1306,99	2,00	69,21
Tamoxifeno	3,27	-7,23	10,50	-1130,72	1,24	73,58
Tranilcipromina	3,88	-8,67	12,55	-401,62	1,06	51,19
Troglitazona	3,17	-7,55	10,72	-1750,85	3,76	74,13
Troleandomicina	3,57	-9,78	13,35	-2768,87	5,54	38,24
Verapamil	3,63	-7,84	11,47	-1452,80	2,60	79,42
Faixa	1,25 — 11,26	-10,20 — 10,90	0,36 — 14,05	- 4453,74 — -401,62	0,32 — 1222,68	38,08 — 87,19

E_{HOMO} - energia do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO, *do inglês, Highest Occupied Molecular Orbital*), em elétron-volts; E_{LUMO} - energia do orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO, *do inglês, Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), em elétron-volts; *GAP* - diferença de energias entre os orbitas HOMO e LUMO, em elétron-volts; ET-energia total, em elétron-volts; μ - Momento de dipolo, em debye. ^a calculado no programa *Spartan'10* Wavefunction, Inc. Irvine, CA.

5.2.10 Energias de LUMO e HOMO

As energias do LUMO e do HOMO mostradas na **Tabela 5**, variaram de 1,25 a 11,26 eV e -10,2 a 10,90 eV, respectivamente. Assim, sabendo-se que baixos valores de LUMO indicam maior eletrofilicidade enquanto que altos valores de energia HOMO indicam maior nucleofilicidade, dos inibidores estudados, o fármaco de menor valor de energia de LUMO foi o irinotecano, portanto, teoricamente, com maior eletrofilicidade, ao passo que o de maior energia de LUMO foi o amiodarona. Em relação à energia de HOMO, o fármaco de menor energia foi a claritromicina e o de maior energia foi a amiodarona, portanto com maior nucleofilicidade.

Em relação aos valores de *gap* calculados, 52 fármacos (98,1%) apresentaram valores entre 9,24 e 14,05 eV e apenas 1 fármaco (3,7%) exibiu energia *gap* igual a 0,36 eV, a amiodarona, sendo teoricamente, o fármaco com maior reatividade em relação aos demais, ao passo que o de maior *gap* foi o fármaco claritromicina.

5.2.11 Energia Total

Os valores de energia total, relacionada à estabilidade molecular, variaram para os inibidores estudados de - 4453,74 a - 401,62 eV, como mostrado na **Tabela 5**, sendo o fármaco de menor energia total a bromocriptina e o de maior energia total a tranilcipromina.

5.2.12 Momento de Dipolo

Os resultados do descritor momento de dipolo para os inibidores de CYP3A4 estudados são apresentados na **Tabela 5**. Os valores deste descritor variaram de 0,32 a 1222,68 *debye*. Dos fármacos estudados, 52 (98,1%) apresentaram momento de dipolo entre 0,32 e 10,90 *debye* e apenas 1 fármaco (1,89%) exibiu um valor de 1222,68 *debye*, bastante distinto dos demais.

5.2.13 Polarizabilidade

Como mostrado na **Tabela 5**, os valores de polarizabilidade, a qual consiste na facilidade em uma molécula sofrer distorção da sua nuvem eletrônica, para os inibidores variaram de 38,08 a 87,19 10^{-30} m³.

6 CONCLUSÕES

Através de robustos programas computacionais de modelagem molecular, bem como métodos computacionais precisos foi possível realizar o estudo teórico de alguns descritores moleculares de fármacos que são comumente usados como modelo de substratos e inibidores da enzima CYP3A4 humana, afim de investigar quais semelhanças os substratos possuem entre si e com relação aos inibidores no que tange aos descritores teóricos, usando diferentes técnicas de cálculos teóricos.

Dos substratos estudados, 74,1% exibiram massa molecular <500Da, 88,9 % apresentaram cLogP entre 1,01 e 4,89, 77,8% apresentaram valores de área de superfície polar topológica abaixo de 140 Å², variando entre 30,18 e 111,79 Å², 85,19% apresentaram número de ligações rotacionais ≤ 10 e 77,8% apresentaram número de doadores de ligação de hidrogênio ≤ 9. Já o número de doadores de ligação de hidrogênio mostrou uma maior variação entre os substratos. Além disso, 96,3% dos fármacos substratos apresentaram valores de refatividade molar entre 67,19 e 244,75, 77,8% apresentaram área entre 256,82 Å² e 571,85 Å², 96,3% apresentaram volume molecular de 234,01 Å³ a 572,04 Å³ e 96,3% apresentaram ovalidade entre 1,40 e 1,95.

As energias de HOMO e LUMO dos substratos variaram de 0,08 a 4,37 eV e -10,20 a -6,58 eV, respectivamente. O fármaco de menor valor de energia de HOMO foi a claritromicina, portanto com menor nucleofilicidade, já o de maior valor de energia de HOMO foi a rifabutina, portanto com maior nucleofilicidade, o qual apresentou também o menor valor de energia de LUMO. Já o de maior energia de LUMO foi a eritromicina, portanto com menor eletrofilicidade.

Cerca de 96,3% dos substratos apresentaram valores de energia *gap* entre 10,15 e 14,05 eV, sendo que o de menor valor de energia *gap* foi a rifabutina, portanto, seria, teoricamente, a mais reativa em relação às demais, ao passo que a de maior energia *gap* foi o fármaco claritromicina, sendo, portanto, em relação às demais moléculas, teoricamente, a de menor reatividade. Já em relação à energia total dos substratos estudados a variação foi de -3.909,69 a -726,72 eV, sendo o fármaco de menor energia total a ciclosporina e o de maior energia total a lidocaína.

Em relação ao menor momento de dipolo dos substratos, o menor valor foi de 1,08 *debye* e o maior momento de dipolo foi de 9,97 *debye*, correspondendo aos fármacos flunitrazepam e cerivastatina, respectivamente.

Cerca de 77,8% dos substratos exibiram polarizabilidade entre 57,83 e 85,30 10^{-30} m^3 .

Em relação aos inibidores, 69,8 % exibiram massa molecular < 500Da, portanto dentro da regra de Lipinski *et al.* (2001), 92,4% apresentaram $c\text{LogP} < 5$, 84,9% apresentaram $\text{TPSA} < 140 \text{ \AA}^2$, 98,11% apresentaram número de aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 16 e o número de doadores de ligação de hidrogênio semelhantemente aos substratos, mostrou-se bastante variado.

Dos inibidores, 98,1% apresentaram RM entre 35,13 e 205,53, 98,1% apresentaram área entre 162,57 e 830,86 \AA^2 , 98,1% apresentaram volume entre 136,57 e 828,60 \AA^3 e 98,1% exibiram ovalidade entre 1,25 e 1,96.

As energias do LUMO e do HOMO dos inibidores variaram de 1,25 a 11,26 eV e -10,2 a 10,90 eV, respectivamente, sendo que o fármaco de menor valor de energia de LUMO foi o irinotecano, portanto, teoricamente, com maior eletrofilicidade, ao passo que o de maior energia de LUMO foi o amiodarona. Já em relação à energia de HOMO, o fármaco de menor energia foi a claritromicina e o de maior energia foi a amiodarona, portanto com maior nucleofilicidade. Para a energia gap 98,1% apresentaram valores entre 9,24 e 14,05 eV.

Os valores de energia total dos inibidores variaram de - 4453,74 a - 401,62 eV sendo o fármaco de menor energia total a bromocriptina e o de maior energia total a tranilcipromina. Além disso, 98,1% dos inibidores apresentaram momento de dipolo entre 0,32 e 10,90 *debye* e apenas a amiodarona exibiu um valor de 1222,68 *debye*, bastante distinto dos demais, indicando uma alta polaridade desta molécula. Já os valores de polarizabilidade variaram de 38,08 a 87,19 10^{-30} m^3 .

Assim, sugere-se que moléculas bioativas ou candidatas a fármacos com valores de descritores dentro das faixas apresentadas poderão ser suscetíveis ao metabolismo mediado pela CYP3A4.

Através deste estudo, foi possível conhecer sobre as características da enzima CYP3A4 humana, com relação à promiscuidade da mesma e aos descritores de substratos e inibidores desta isoforma.

Por fim, este estudo mostra-se relevante, visto que é uma enzima reconhecidamente promíscua, promovendo o metabolismo de fármacos com características estruturais e físico-químicas bastante distintas, consistindo num importante sítio de interações medicamentosas. Portanto, este estudo pode auxiliar na predição, a partir de seus descritores, de possíveis interações farmacodinâmicas

envolvendo o sítio ativo desta enzima e os fármacos que são metabolizados pela mesma e/ou atuam como inibidores desta enzima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEX, A.; MILLAN, D. S.; PEREZ, M.; WAKENHUT, F.; WHITLOCK, G. A. Intramolecular hydrogen bonding to improve membrane permeability and absorption in beyond rule of five chemical space. **Medchemcomm**, Kent, v.2, n.7, p.669-674, 2011. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/md/c1md00093d#divAbstract>. Acesso em: 15 jun. 2020.

ALPARONE, A.; LIBRANDO, V. Physicochemical characterization of environmental mutagens: 3-nitro-6-azabenz[o]pyrene and its n-oxide derivative.: 3-nitro-6-azabenz[o]pyrene and its N-oxide derivative. **Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly**, Catania, v.143, n.8, p.1123-1132, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00706-012-0787-4.pdf>. Acesso em: 03 maio 2020.

ALVES, V. M.; BRAGA, R. C.; MURATOV, E. N.; ANDRADE, C. H. QUIMIOINFORMÁTICA: UMA INTRODUÇÃO. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n.2, p. 202-212, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422018000200202&lng=en&nrm=iso. Acesso: 02 mar. 2020.

ARAYA, Z.; WIKVALL, K.. 6 α -Hydroxylation of taurochenodeoxycholic acid and lithocholic acid by CYP3A4 in human liver microsomes. **Biochimica et Biophysica Acta (Bba) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, Uppsala, v.1438, n.1, p.47-54, 1999. Disponível em :<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388198199000311?via%3Dihub>. Acesso em: 09 out. 2020.

ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v.33, n.3, p.694-699, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext &pid=S0100-40422010000300037>. Acesso em: 24 abr. 2020

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 562 p, 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BODOR, N.; BUCHWALD, P.; HUANG, M.-J. THE ROLE OF COMPUTATIONAL-TECHNIQUES IN RETROMETABOLIC DRUG DESIGN STRATEGIES. *In*: J, Leszczynski (ed.). **Theoretical and Computational Chemistry**. Gainesville: Elsevier Science, cap.15. p.569-618, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/molecular-size> Acesso em: 02 maio 2020.

BOWEN, J.; GUNER, Osman. A Perspective on Quantum Mechanics Calculations in ADMET Predictions. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, v.13, n.11, p.1257-1272, 2013.

CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, Á. D. L.; BERNARDES, L. S. C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de Química farmacêutica. **Química Nova**, Ribeirão Preto, SP, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

CEDERBAUM, A. I.. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. **Redox Biology**, Nova York, v.4, p.60-73, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S213231714001207>. Acesso em: 03 nov. 2020.

CONSONNI, V.; TODESCHINI, R. Molecular Descriptors. *In*: PUZYN, T.; LESZCZYNSKI, J.; CRONIN, M.T.D. **Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications (challenges and advances in computational chemistry and physics)**. v.8, cap.3. Springer, 2010. Disponível em: https://www.rkresearchgate.net/profile/Beata_Walczak/publication/226144043_Robust_Methods_in_Qsar/links/0a85e5320273dd8e33000000/Robust-Methods-in-Qsar.pdf. Acesso em: 25 abr. 2020.

CROOM, E. Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. *In*: HODGSON, E. **Progress In Molecular Biology And Translational Science**. Academic Press, 2012. cap.3. p.31-88. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=OVQoztYIFjgC&pg=PA31&lpg=PA31&dq=croom+Progress+In+Molecular+Biology+And+Translational+Science+metabolism&source=bl&ots=NLLtFjJOQQ&sig=ACfU3U2jDCGujKuKljgR1KelaBjuktDoLQ&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwiLko2p3frnAhXVH7kGHfxbA5gQ6AEwBHoECAsQAQ#v=onepage&q=croom%20Progress%20In%20Molecular%20Biology%20And%20Translational%20Science%20metabolism&f=false>. Acesso em: 01 mar. 2020.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v.7, n.1, p.22-23, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep42717>. Acesso em: 18 jun. 2020.

DANIELSON, P.B. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. **Current Drug Metabolism**, v. 3, n. 6, p.561-597, 2002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11089661_The_Cytochrome_P450_Superfamily_Biochemistry_Evolution_and_Drug_Metabolism_in_Humans. Acesso em: 26 fev. 2020.

DENISOV, I. G.; GRINKOVA, Y. V.; NANDIGRAMI, P.; SHEKHAR, M.; TAJKHORSHID, E.; SLIGAR, S. G.; Allosteric Interactions in Human Cytochrome P450 CYP3A4: The Role of Phenylalanine 213. **Biochemistry**, v.58, n.10, p.1411-1422, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003538/>. Acesso em: 01 mar. 2020.

DEWAR, Michael J. S.; ZOEBISCH, Eve G.; HEALY, Eamonn F.; STEWART, James J. P.. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. **Journal of The American Chemical Society**, Austin, v.107, n.13, p.3902-3909, 1985. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja00299a024>. Acesso em: 21 set. 2020.

ERTL, P.; ROHDE, B.; SELZER, P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, Basel, v.43, p.3714-3717, 2000. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm000942e>. Acesso em: 15 maio 2020.

FARGETTON, X.; GALTIER, P.; DELATOUR, P.. Sulfoxidation of albendazole by a cytochrome P450-independent monooxygenase from rat liver microsomes. **Veterinary Research Communications**, v.10, n.1, p.317-324, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3739217/>. Acesso em: 09 out. 2020

FERNANDES, J.; GATTASS, Cerli R. Topological Polar Surface Area Defines Substrate Transport by Multidrug Resistance Associated Protein 1 (MRP1/ABCC1). **Journal of Medicinal Chemistry**, Rio de Janeiro, v.52, n.4, p.1214-1218, 2009. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm801389m>. Acesso em: 15 maio 2020.

FISHELOVITCH, D.; SHAIK, S.; WOLFSON, H. J.; NUSSINOV, R.. Theoretical Characterization of Substrate Access/Exit Channels in the Human Cytochrome P450 3A4 Enzyme: involvement of phenylalanine residues in the gating mechanism. **The Journal of Physical Chemistry B**, v.113, n.39, p.13018-13025, 2009. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jp810386z>. Acesso em: 05 nov. 2020.

FURA, A.; SHU, Y.; ZHU, M.; HANSON, R. L.; ROONGTA, V.; HUMPHREYS, W. G.. Discovering Drugs through Biological Transformation: role of pharmacologically active metabolites in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, Princeton, v.47, n. 18, p.4339-4351, 2004. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm040066v>. Acesso em: 11 out. 2020.

GHAFOURIAN, T.; DEARDEN, J. C. The use of molecular electrostatic potentials as hydrogen-bonding-donor parameters for QSAR studies. **Il Farmaco**, Liverpool, v. 59, n. 6, p. 473-479, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014827X04000515?via%3Dihub>. Acesso em: 16 maio 2020.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, Thousand Oaks, v.1, n.1, p.55-68,

1999. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cc9800071>. Acesso em: 16 maio 2020.

GHOSH, C.; HOSSAIN, M.; SOLANKI, J.; DADAS, A.; MARCHI, N.; JANIGRO, D. Pathophysiological implications of neurovascular P450 in brain disorders. **Drug Discovery Today**, v.21, n.10, p.1609-1619, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067181/>. Acesso em: 26 fev. 2020.

GONÇALVES, M. M.; FRACETO, L. F.; VILA, M. M. D. C.; OLIVEIRA, R. V. M. de. Polarizabilidade atômica efetiva α_d pode ditar a ionização de radioligantes $^{99}\text{Tc}^m$ -diaminoditiol alquilamínicos? **Química Nova**, Sorocaba, v.29, n.5, p.1072-1077, 2006. Disponível em: http://static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/Vol29No5_1072_29-DV05143.pdf. Acesso em: 12 maio 2020.

GONZÁLEZ R., J.; GUERRA, R., I. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. **Rev Cubana Farm**, La Habana, v. 48, n. 3, p. 495-507, 2014. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300015&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 01 mar. 2020.

GRISONI F., CONSONNI V., TODESCHINI R. Impact of Molecular Descriptors on Computational Models. *In*: Brown J.B (eds). **Computational Chemogenomics. Methods in Molecular Biology**. New York: Humana Press, vol. 1825. p.171-209, 2018. Disponível em: https://experiments.springernature.com/articles/10.1007/978-1-4939-8639-2_5. Acesso em: 03 maio 2020

GUENGERICH, F. P.. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. **Chemical Research in Toxicology**, Nashville, v.21, n.1, p.70-83, 2008. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx700079z>. Acesso em: 05 nov. 2020.

HADNI, H.; ELHALLAOUI, M.. 2D and 3D-QSAR, molecular docking and ADMET properties in silico studies of azaaurones as antimalarial agents. *New Journal of Chemistry*, Fes, v.44, n.16, p. 6553-6565, 2020. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/nj/c9nj05767f#!divAbstract>. Acesso em: 29 set 2020.

HALGREN, T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. **Journal of Computational Chemistry**, Rahway, v.17, n.5-6, p.490-519, 1996. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SIC1%291096-987X%28199604%2917%3A5%2F6%3C490%3A%3AAID-JCC1%3E3.0.CO%3B2-P>. Acesso em: 31 maio 2020.

HANSCH, C.. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. **Accounts of Chemical Research**, Claremont, v.2, n.8, p.232-239, 1969. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar50020a002>. Acesso em: 21 set. 2020.

HANSCH, Corwin; LEO, Albert; UNGER, Stefan H.; KIM, Ki Hwai; NIKAITANI, Donald; LIEN, Eric J.. Aromatic substituent constants for structure-activity correlations. **Journal of Medicinal Chemistry**, Claremont, v.16, n.11, p.1207-1216, 1973. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4747963/>. Acesso em: 21 set. 2020.

HANSCH, C.; LEO, A.; MEKAPATI, S. B.; KURUP, A.. QSAR and ADME. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Claremont, v.12, n.12, p.3391-3400, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089604002743?via%3Dihub>. Acesso em: 18 ago. 2020.

HE, Yue-Ying; ZHANG, Bao-Xu; JIA, Feng-Lan. Protective effects of 2,4-dihydroxybenzophenone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **World Journal of Gastroenterology**, v.17, n.21, p.2663-2666, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677837/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

HEHRE, W. J. **A Guide to Molecular Mechanisms and Quantum Chemical Calculations**. Wavefunction inc: p.1-816, 2003. Disponível em: <http://mms.dsfarm.unipd.it/files/Lezioni/PSF/PDF/AGuidetoMM&QM.pdf>. Acesso em: 31 maio 2020

HODGES, R. E.; MINICH, D. M.. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: a scientific review with clinical application. **Journal of Nutrition and Metabolism**, Bridgeport, v.2015, p.1-23, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488002/#B81>. Acesso em: 02 nov. 2020.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. *In*: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: re-nome 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 30-33. 2008.

HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. An AM1 study on the electron-donating and electron-accepting character of biomolecules. **International Journal of Quantum Chemistry**, São Paulo, v.95, n.2, p.126-132, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/qua.10661>. Acesso em: 20 jun. 2020.

INOUE, K.; INAZAWA, J.; NAKAGAWA, H. SHIMADA, T.; YAMAZAKI, H.; GUENGERICH, F. P.; ABE, T.. Assignment of the human cytochrome P-450 nifedipine oxidase gene (CYP3A4) to chromosome 7 at band q22.1 by fluorescence in situ hybridization. **Japanese Journal of Human Genetics**, Osaka, v.37, n.2, p.133-138, 1992. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jhg19927#citeas>. Acesso em: 09 out. 2020.

JAMKHANDE, P. G.; GHANTE, M. H.; AJGUNDE, B. R.. Software based approaches for drug designing and development: a systematic review on commonly used software and its applications. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, Nanded, v.55, n.2, p.203-210, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110093117300467#b0005>. Acesso em: 03 nov. 2020.

KAZMI, S. R.; JUN, R.; YU, M.; JUNG, C.; NA, D. In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: a review. **Computers in Biology and Medicine**, Piscataway, v.106, p.54-64, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482519300083?casa_token=fOBE8wk-oOAAAAA:A:W5c8io6ud7KDX2Q02vspidMWbX8Wq6lsaxVL1AVUYo8t4E_QNAYiXBHO9NJA9ZUOCjtlluYAY0A. Acesso em: 02 nov. 2020.

KEBAMO, S.; TESEMA, S.; GELETA, B. The Role of Biotransformation in Drug Discovery and Development. **Journal of Drug Metabolism & Toxicology**, v.06, n.05, p.1-13, 2015. Disponível em: <https://www.longdom.org/open-access/the-role-of-biotransformation-in-drug-discovery-and-development-2157-7609-1000196.pdf>. Acesso em: 27 mar. 2020.

KIANI, Y. S.; JABEEN, I.. Exploring the Chemical Space of Cytochrome P450 Inhibitors Using Integrated Physicochemical Parameters, Drug Efficiency Metrics and Decision Tree Models. **Computation**, Islamabad, v.7, n.2, p.26, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-3197/7/2/26>. Acesso em: 25 jun. 2020.

KLUNZINGER, P. Wavefunction Support. PROPERTIES FAQ. **What is Ovality and how is it calculated?**. 2005. Disponível em: https://www.reed.edu/chemistry/alan/Research/SpProperties_FAQs.html#oval. Acesso em: 17 jun. 2020

KRAGH, H. The Lorenz-Lorentz formula: Origin and early history. **Substantia**, v.2, n.2, p.7-18, 2018. Disponível em: <https://riviste.fupress.net/index.php/subs/article/view/56>. Acesso em 22 set 2020

LEACH, A. R.; GILLET, V. MOLECULAR DESCRIPTORS. *In*: LEACH, A. R.; GILLET, V. **An Introduction to Chemoinformatics**. Stevenage: Springer, 2007. p. 53-74. Disponível em: http://www.acad.bg/ebook/cheminformatics/Leach_An%20Introduction%20to%20Cheminformatics%20Rev%20Ed.pdf. Acesso em: 21 de mar. de 2020.

LEAL, R. C.; MOITA NETO, J. M.; LIMA, F. das C. A.; FEITOSA, C. M.. A Química Quântica na compreensão de teorias de Química Orgânica. **Química Nova**, São Paulo, v.33, n.5, p.1211-1215, 2010. Disponível em: scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000500037. Acesso em: 21 set. 2020.

LEO, A. J.. Calculating log Poct from structures. **Chemical Reviews**, Claremont, v. 93, n.4, p.1281-1306, 1993. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cr00020a001>. Acesso em: 18 ago. 2020.

LEUNG, D.; ABBENANTE, G.; FAIRLIE, D. P.. Protease Inhibitors: current status and future prospects. **Journal of Medicinal Chemistry**, Brisbane, v.43, n.3, p.305-341, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10669559/>. Acesso em: 21 set. 2020.

LEWIS, D. F.; ITO, Y.. Human CYPs involved in drug metabolism: structures, substrates and binding affinities. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, Surrey, v.6, n.6, p.661-674, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402561/>. Acesso em: 09 out. 2020.

LIEN, E. J.; GUO, Z.; LI, R.; SU, C. Use of Dipole Moment as a Parameter in Drug–Receptor Interaction and Quantitative Structure–Activity Relationship Studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Los Angeles, v.71, n.6, p.641-655, 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7097526/>. Acesso em: 12 maio 2020.

LIMA, L. M. Fundamentos do Metabolismo de Fármacos. In: BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3. ed. p.43-101. Porto Alegre: Artmed, 2015.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J.. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n.1-3, p.3-25, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X96004231>. Acesso em: 27 mar. 2020.

LIU, F.; KOVALEVSKY, A. Y.; TIE, Y.; GHOSH, A. K.; HARRISON, R. W.; WEBER, I. T.. Effect of Flap Mutations on Structure of HIV-1 Protease and Inhibition by Saquinavir and Darunavir. **Journal of Molecular Biology**, Atlanta, v.381, n.1, p.102-115, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754059/>. Acesso em: 22 set. 2020.

LIU, X.; TESTA, B.; FAHR, A.. Lipophilicity and Its Relationship with Passive Drug Permeation. **Pharmaceutical Research**, Jena, v.28, n.5, p. 962-977, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-010-0303-7>. Acesso em: 05 nov. 2020.

MÄLKIÄ, A.; MURTOMÄKI, L.; URTTI, A.; KONTTURI, K.. Drug permeation in biomembranes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Kuopio, v.23, n.1, p.13-47, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09>

28098704001344?casa_token=sH8FMlu_jjIAAAAA:Bzlj_QAcAoEiYNjlgGJUWAK-FIXVK8X3JZCsi0IDJlxAQw28II7nUGyicNvWf9c-xPPsFU0zAMyE. Acesso em: 05 nov. 2020.

MANNHOLD, R.; PODA, G. I.; OSTERMANN, C.; TETKO, I. V. Calculation of Molecular Lipophilicity: State-of-the-Art and Comparison of LogP Methods on more than 96,000 Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, n.3, p.861-893, 2009. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)32908-2/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)32908-2/fulltext). Acesso em: 30 abr. 2020.

MANO, Y.; SUGIYAMA, Y.; ITO, K. Use of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Quantitative Prediction of Drug-Drug Interactions via CYP3A4 and Estimation of the Intestinal Availability of CYP3A4 Substrates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.104, n.9, p.3183-3193, 2015. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)30098-3/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)30098-3/fulltext). Acesso em: 01 mar. 2020.

MARTIN, J.; FAY, M. Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant? are they clinically relevant?. **Australian Prescriber**, Melbourne, v. 24, n. 1, p. 10-12, 2001. Disponível em: <https://www.nps.org.au/assets/b86f1c2e20dce8cf-4083a689aa61e42a195625e23a5ac59530b9b55d656147ead265cd34ad4c1c9bf6cef496.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2020.

MARTIN, P.; GIARDIELLO, M.; MCDONALD, T. O.; SMITH, D.; SICCARDI, M.; RAN-NARD, S. P.; OWEN, A.; Augmented Inhibition of CYP3A4 in Human Primary Hepatocytes by Ritonavir Solid Drug Nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, p. 3556-3568, 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00204>. Acesso em: 25 abr. 2020.

MATIAS, M.; CANÁRIO, C.; SILVESTRE, S. FALCÃO, A.; ALVES, G. Cytochrome P450-Mediated Toxicity of Therapeutic Drugs. In: Wu, Jian. **Cytochrome P450 Enzymes**. New York: Nova Science Publishers, Inc., p.15. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/274633365_Cytochrome_P450_enzymes_Biochemistry_Pharmacology_and_Health_Implication. Acesso em 20 fev. 2020

MCKINNON, R.A.; SORICH, M. J.; WARD, M. B.. Cytochrome P450 Part 1: multiplicity and function. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, South, v. 38, n.1, p. 55-57, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.2055-2335.2008.tb00798.x>. Acesso em: 09 out. 2020.

MEUNIER, B.; VISSER, S. P. de; SHAIK, S.. Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes. **Chemical Reviews**, Toulouse, v.104, n.9, p.3947-3980, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15352783/>. Acesso em: 02 nov. 2020.

MOLDOVEANU, S. C.; DAVID, V.. Solutes in HPLC. **Essentials in Modern HPLC Separations**, Winston-Salem, cap.8, p.449-464, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850133000082?via%3Di-hub>. Acesso em: 09 set. 2020.

MOLOWA, D. T.; SCHUETZ, E. G.; WRIGHTON, S. A.; WATKINS, P. B.; KREMERS, P.; MENDEZ-PICON, G.; PARKER, G. A.; GUZELIAN, P. S.. Complete cDNA sequence of a cytochrome P-450 inducible by glucocorticoids in human liver. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, Richmond, v. 83, n. 14, p. 5311-5315, 1986. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/83/14/5311>. Acesso em: 09 out. 2020.

NAMB, A. M.; SILVA, V. B. da; SILVA, C. H. T. P. da. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, Ribeirão Preto, SP, v.33, n.4, p.13-24, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-46702008000400002&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 30 maio 2020.

National Library of Medicine (EUA), National Center for Biotechnology Information. PubChem CID 104233745, um grupo protético heme-tiolato, 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/104233745>. Acesso em: 03 nov 2020

OHKURA, K.; KAWAGUCHI Y.; WATANABE, Y.; MASUBUCHI, Y.; SHINOHARA, Y.; HORI, H. Flexible structure of cytochrome P450: promiscuity of ligand binding in the CYP3A4 heme pocket. **Anticancer Research**. v. 29, n.3, p. 935-942, 2009. Disponível em: <http://ar.iiajournals.org/content/29/3/935.full.pdf+html>. Acesso em: 29 abr. 2020

OHTSUKI, S.; SCHAEFER, O.; KAWAKAMI, H.; INOUE, T.; LIEHNER, S.; SAITO, A.; ISHIGURO, N.; KISHIMOTO, W.; LUDWIG-SCHWELLINGER, E.; EBNER, T., TERASAKI, T. Simultaneous Absolute Protein Quantification of Transporters, Cytochromes P450, and UDP-Glucuronosyltransferases as a Novel Approach for the Characterization of Individual Human Liver: Comparison with mRNA Levels and Activities. **Drug Metabolism and Disposition**, v.40, n.1, p.83-92, Japan, 2012. Disponível em: <http://dmd.aspetjournals.org/content/40/1/83>. Acessado em 28.02. 2020.

OLSEN, L.; OOSTENBRINK, C.; JØRGENSEN, F. S.. Prediction of cytochrome P450 mediated metabolism. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Copenhagen, v.86, p.61-71, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25958010/>. Acesso em: 09 out. 2020.

OMURA, T.; SATO, R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 239, n.7, p. 2370–2378, 1964. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/239/7/2370.long>. Acesso em 28 fev. 2020.

OSIRIS Property Explorer. **ORGANIC CHEMISTRY PORTAL**. Acesso em 21.03.2020. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>.

FOTI, R. S.; HONAKER, M.; NATH, A.; PEARSON, J. T.; BUTTRICK, B.; ISOHERANEN, N.; ATKINS, W. M.. Catalytic versus Inhibitory Promiscuity in Cytochrome P450s: implications for evolution of new function. **Biochemistry**, Seattle, v.50, n.13, p.2387-2393, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21370922/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

OTYEPKA, M.; BERKA, K.; ANZENBACHER, P.. Is There a Relationship Between the Substrate Preferences and Structural Flexibility of Cytochromes P450? **Current Drug Metabolism**, Olomouc, v.13, n.2, p.130-142, 2012. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdm/2012/00000013/00000002/art00002>. Acesso em: 05 nov. 2020

PADRON, J. A.; CARRASCO, R.; PELLON, R. F. Molecular descriptor based on a molar refractivity partition using Randic-type graph-theoretical invariant. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci**, v.5, n.3, p.258-266, 2002. Disponível em: [https://sites.ualberta.ca/~csp/JPPS5\(3\)/R.Carrasco/molecular.pdf](https://sites.ualberta.ca/~csp/JPPS5(3)/R.Carrasco/molecular.pdf). Acesso em: 29 set. 2020.

PAINE, M. F.; HART, H. L.; LUDINGTON, S. S.; HAINING, R. L.; RETTIE, A. E.; ZELDIN, D. C. THE HUMAN INTESTINAL CYTOCHROME P450 "PIE". **Drug Metabolism and Disposition**, v.34, n.5, p.880-886, 2006. Disponível em: <http://dmd.aspet-journals.org/content/34/5/880>. Acesso em: 28 abr. 2020.

PALM, K.; LUTHMAN, K.; UNGE, A.; STRANDLUND, G.; ARTURSSON, P. Correlation of Drug Absorption with Molecular Surface Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Uppsala, v.85, n.1, p.32-39, 1996. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)49978-2/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)49978-2/pdf). Acesso em: 09 set. 2020

PANDEY, A. V.; FLÜCK, C. E.. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, Berna, v.138, n.2, p. 229-254, 2013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167258130002223?casa_token=OP4ALEmqnD0AAAAA:OCKnaB8gw_h26iCkIXN7kF6_MqVTdDvPbJBrauSYuikKihk1JaNuaBuaYWpsdTFNfZF6xOMG8UE. Acesso em: 11 out. 2020.

PLANT, N. The human cytochrome P450 sub-family: transcriptional regulation, inter-individual variation and interaction networks: Transcriptional regulation, inter-individual variation and interaction networks. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - General Subjects**, Surrey, v.1770, n.3, p.478-488, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304416506002960?via%3Dihub#!>. Acesso em: 02 mar. 2020.

RAWDEN, H. C.; KOKWARO, G. O.; WARD, S. A.; EDWARDS, G.. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Liverpool, v.49, n.4, p.313-322, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759686/>. Acesso em: 09 out. 2020.

ROCHA, G. B.; FREIRE, R. O.; SIMAS, A. M.; STEWART, J. J. P. RM1: a reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. **Journal of Computational Chemistry**, Recife, v.27, n.10, p.1101-1111, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691568/>. Acesso em: 31 maio 2020.

ROMERO, R. B.; ROMERO, A. L. Inibição de Ciclooxygenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2) por Monoterpenos: um Estudo in Silico. **Unopar Científica. Ciências Biológicas e da Saúde**, v.4, n.16, p.307-316, 2014. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/373>. Acesso em: 14 jun. 2020.

ROY, K.; KAR, S.; DAS, R. N. Chemical Information and Descriptors. *In*: ROY, K.; KAR, S.; DAS, R. N; **Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment**. Kolkata: Elsevier, 2015. p. 47-79. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=bkFOBQAAQBAJ&pg=PA47&lpg=PA47&dq=Chapter+2++Chemical+Information+and+Descriptors&source=bl&ots=qhhTq9ezx7&sig=ACfU3U17cW8pGEs2Vjrw4sU9X5ZS6VxhdQ&hl=ptBR&sa=X&ved=2ahUKEwjqoouP2pPpAhUZILkGHTqHDSwQ6AEwBHoECAAsQAQ#v=onepage&q=Chapter%20%20%20Chemical%20Information%20and%20Descriptors&f=false>. Acesso em: 22 mar. 2020.

SANDER, T.; FREYSS, J.; VON KORFF, M.; REICH, J. R.; RUFENER, C. OSIRIS, an Entirely in-House Developed Drug Discovery Informatics System. **Journal of Chemical Information and Modeling**, Allschwi, v.49, n.2, p.232-246, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434825/>. Acesso em: 16 jun. 2020.

SANDER, T.; FREYSS, J.; VON KORFF, M.; RUFENER, C. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. **Journal of Chemical Information and Modeling**, Allschwil, v.55, n.2, p.460-473, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25558886/>. Acesso em: 16 jun. 2020.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 25, n.3, p. 505-512, 2002. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pId=S0100-40422002000300027. Acesso em: 21 mar. 2020.

SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. **Revista Virtual de Química**, Seropédica,

v.1, n.1, p.49-57, 2009. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v1n1a07.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2020.

SANT'ANNA, C. M. R. Uma Introdução à Modelagem Molecular Aplicada à Química Medicinal. In: BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. 3.ed. p.232-252. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SARAVANAKUMAR, A.; SADIGHI, A.; RYU, R.; AKHLAGHI, F. Physicochemical Properties, Biotransformation, and Transport Pathways of Established and Newly Approved Medications: a systematic review of the top 200 most prescribed drugs vs. the fda-approved drugs between 2005 and 2016 : A Systematic Review of the Top 200 Most Prescribed Drugs vs. the FDA-Approved Drugs Between 2005 and 2016. **Clinical Pharmacokinetics**, v.58, n.10, p.1281-1294, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-019-00750-8?shared-article-renderer>. Acesso em: 30 abr. 2020.

SAXENA, A.; TRIPATHI, K. P.; ROY, S.; KHAN, F.; SHARMA, A.. Pharmacovigilance: effects of herbal components on human drugs interactions involving cytochrome p450. **Bioinformation**, Lucknow, v.3, n.5, p.198-204, 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc2646189#R07>. Acesso em: 10 out. 2020.

SCHADT, S.; BISTER, B.; CHOWDHURY, S. K.; FUNK, C.; HOP, C.E. C. A.; HUMPHREYS, W. G.; IGARASHI, F.; JAMES, A. D.; KAGAN, M.; KHOJASTEH, S. C.. A Decade in the MIST: learnings from investigations of drug metabolites in drug development under the metabolites in safety testing regulatory guidance. **Drug Metabolism and Disposition**, Groton, v.46, n.6, p.865-878, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487142/>. Acesso em: 11 out. 2020.

SCHWÖBEL, J. A. H.; EBERT, R.; KÜHNE, R.; SCHÜÜRMAN, G.. Prediction models for the Abraham hydrogen bond donor strength: comparison of semi-empirical, ab initio, and DFT methods. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Leipzig, v.24, n.11, p.1072-1080, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/poc.1834>. Acesso em: 29 set. 2020.

SEVRIUKOVA, I. F. Structural Insights into the Interaction of Cytochrome P450 3A4 with Suicide Substrates: mibefradil, azamulin and 6',7'-dihydroxybergamottin. **International Journal of Molecular Sciences**, Irvine, v.20, n.17, p.4245-3, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747129/pdf/ijms-20-04245.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2020.

SHANU-WILSON, J.; EVANS, L.; WRIGLEY, S.; STEELE, J.; ATHERTON, J.; BOER, J.. Biotransformation: impact and application of metabolism in drug discovery. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, Abingdon, p.1-2, 28 ago. 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsmchemlett.0c00202>. Acesso em: 10 out. 2020.

SLIWOSKI, G.; KOTHIWALE, S.; MEILER, J.; LOWE, E. W.. Computational Methods in Drug Discovery. **Pharmacological Reviews**, Nashville, v.66, n.1, p.334-395, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880464/>. Acesso em: 03 nov. 2020.

STEFANIU, A.; PINTILIE, L. Molecular Descriptors and Properties of Organic Molecules. **Symmetry (group Theory) And Mathematical Treatment in Chemistry**, Bucharest, v.10, n.9, p.161-176, 2018. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/symmetry-group-theory-and-mathematical-treatment-in-chemistry/molecular-descriptors-and-properties-of-organic-molecules>. Acesso em: 25 mar. 2020.

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000400018. Acesso em: 02 mar. 2020.

TAXAK, N.; BHARATAM, P. V. Drug metabolism. **Resonance**, v. 19, n. 3, p. 259-282, 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12045-014-0031-0>. Acesso em: 24 abr. 2020.

VEBER, D.F. JOHNSON, S.R.; CHENG, H-Y; SMITH, B.R.; WARD, K.W.; KOPPLE, K.D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, King of Prussia, v.45, n.12, p.2615-2623, 2002. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm020017n>. Acesso em: 15 maio 2020.

VILLANUEVA-GARCÍA, M.; GUTIÉRREZ-PARRA, R. N.; MARTÍNEZ-RICHA, A.; ROBLES, J. Quantitative structure-property relationships to estimate nematic transition temperatures in thermotropic liquid crystals. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, Puebla, v. 727, n.1-3, p.63-69, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016612800500165X>. Acesso em: 25 de mar. de 2020

VLAIA, V.; OLARIU, T.; CIUBOTARIU, C.; MEDELEANU, M.; VLAIA, L.; CIUBOTARIU, D. Molecular Descriptors for Quantitative Structure-Toxicity Relationship (QSTR) II. Three Ovality Molecular Descriptors and Their Use in Modeling the Toxicity of Aliphatic Alcohols on *Tetrahymena pyriformis*. **Revista de Chimie**, Timisoara, v. 60, n 12, p. 1357-1361, 2009. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/3e4e/d97ade64b475023d43d8e71ddbc5e54beafa.pdf?_ga=2.15008304.704139110.1592440670-9407497.1592440670. Acesso em: 17 jun. 2020

VRAKA, C.; NICS, L.; WAGNER, K.; HACKER, M.; WADSAK, W.; MITTERHAUSER, M.. Log P, a yesterday's value? **Nuclear Medicine and Biology**, Vietnã, v. 50, p.1-10, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S097300628?casa_token=56kZr1nDwwcAAAAA:E7msrKG2mAaIWX44y6tMC9CU7I-7K

J7V9k2YsnKcnZeGt9QZA2fx9t1YNExhnP22CjKHhrF_6gQ. Acesso em: 18 ago. 2020.

WANG, D.; GUO, Y.; A WRIGHTON, S.; COOKE, G.; SADEE, W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. **The Pharmacogenomics Journal**, v.11, n.4, p. 274-286, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tpj201028>. Acesso em: 25 abr. 2020.

WANG, E.; LEW, K.; BARECKI, M.; CASCIANO, C. N.; CLEMENT, R. P.; JOHNSON, W. W.. Quantitative Distinctions of Active Site Molecular Recognition by P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A4. **Chemical Research in Toxicology**, Lafayette, v.14, n.12, p.1596-1603, 2001. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/tx010125x>. Acesso em: 05 nov. 2020.

WARING, M.J. Lipophilicity in drug discovery. **Expert Opinion On Drug Discovery**, Cheshire, v.5, n.3, p.235-248, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22823020/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

WATERBEEMD, H. van de. In Silico Models to Predict Oral Absorption. **Comprehensive Medicinal Chemistry II**, Macclesfield, p.669-697, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B008045044X001450?via%3Dihub>. Acesso em: 25 mar. 2020.

WATERBEEMD, H. van de; GIFFORD, E.. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?. **Nature Reviews Drug Discovery**, Kent, v.2, n.3, p.192-204, 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1032#citeas>. Acesso em: 29 set. 2020.

WICKER, J. G. P.; COOPER, R, I. Beyond Rotatable Bond Counts: capturing 3d conformational flexibility in a single descriptor.: Capturing 3D Conformational Flexibility in a Single Descriptor. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 56, n. 12, p. 2347-2352, 2016. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.6b00565>. Acesso em: 16 maio 2020

WILDMAN, S. A.; CRIPPEN, G. M.. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, Ann Arbor, v. 39, n. 5, p. 868-873, 19 ago. 1999. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ci990307l>. Acesso em: 29 set. 2020.

WILLIAMS, P. A.; COSME, J.; VINKOVIC, D.M.; WARD, A.; ANGOVE, H.C.; DAY, P.J.; VONRHEIN, C.; TICKLE, I.J. JHOTI, H.. Crystal Structures of Human Cytochrome P450 3A4 Bound to Metyrapone and Progesterone. **Science**, Cambridge, v.

305, n. 5684, p. 683-686, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256616/>. Acesso em: 27 fev. 2020.

WISHART, D. S. *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic acids research**, v.46, n.D1, p.D1074-D1082, 2018.

WRIGHT, W. C.; CHENGE, J.; CHEN, T. Structural perspectives of the CYP3A family and their small molecule modulators in drug metabolism. **Liver Research**, v.3, n.3-4, p.132-142, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542568419300431#bib2>. Acesso em: 28 abr. 2020.

WINIWARTER, S.; RIDDERSTRÖM M.; UNGELL, A.-L.; ANDERSSON, T.B; ZAMORA, I. Use of Molecular Descriptors for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Predictions. *In*: T., John B.; T., David J. (ed.). **Comprehensive Medicinal Chemistry II**. 2. ed. Barcelona: Elsevier Science, cap. 5. p. 533-536, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B008045044X001401#!>. Acesso em: 01 maio 2020.

XU, C.; LI, C; Yong-Tao; KONG, Ah-Ng T.. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. **Archives of Pharmacal Research**, Ann Arbor, v. 28, n. 3, p. 249-268, mar. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15832810/>. Acesso em: 02 nov. 2020.

XUE, L.; BAJORATH, J. Molecular Descriptors in Chemoinformatics, Computational Combinatorial Chemistry, and Virtual Screening. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v.3, n.5, p.363-372, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11032954/>. Acesso em: 20 mar. 2020

YANO, J. K.; WESTER, M. R.; SCHOCH, G. A.; GRIFFIN, K. J.; STOUT, C. D.; JOHNSON, E. F. The Structure of Human Microsomal Cytochrome P450 3A4 Determined by X-ray Crystallography to 2.05-Å Resolution. **Journal of Biological Chemistry**, La Jolla, v.279, n.37, p.38091-38094, 2004. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/279/37/38091.full.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020

ZAKHAROV, A. V.; VARLAMOVA, E. V.; LAGUNIN, A. A.; DMITRIEV, A. V.; MURATOV, E. N.; FOURCHES, D.; KUZ'MIN, V. E.; POROIKOV, V. V.; TROPSHA, A.; NICKLAUS, M. C. QSAR Modeling and Prediction of Drug–Drug Interactions. **Molecular Pharmaceutics**, v.13, n.2, p.545-556, 2016. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762>. Acesso em: 01 maio 2020.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation: Regula-

tion of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, v.138, n.1, p.103-141, 2013. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725813000065?via%3Dihub>. Acesso em: 01 mar. 2020

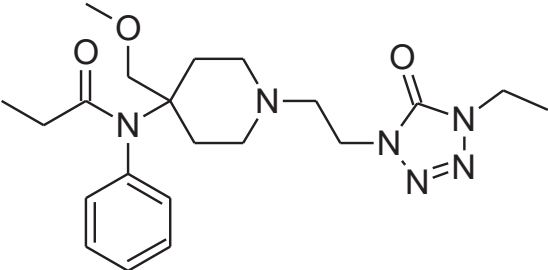
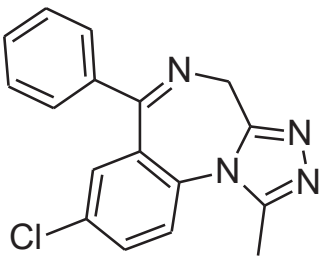
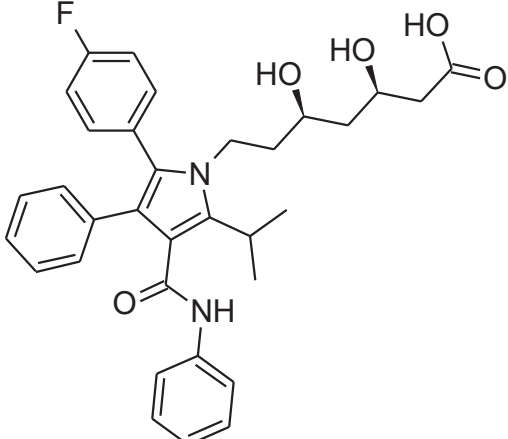
ZHANG, H.; CHEN, M.; WANG, X.; YU, S. Patients with CYP3A4*1G genetic polymorphism consumed significantly lower amount of sufentanil in general anesthesia during lung resection. **Medicine**, v.96, n.4, p 1-3, 2017. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201701270-00048>. Acesso em: 24 abr. 2020.

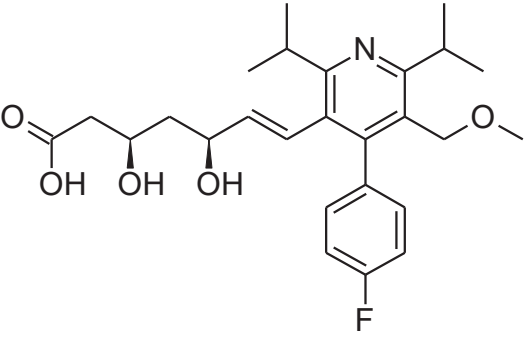
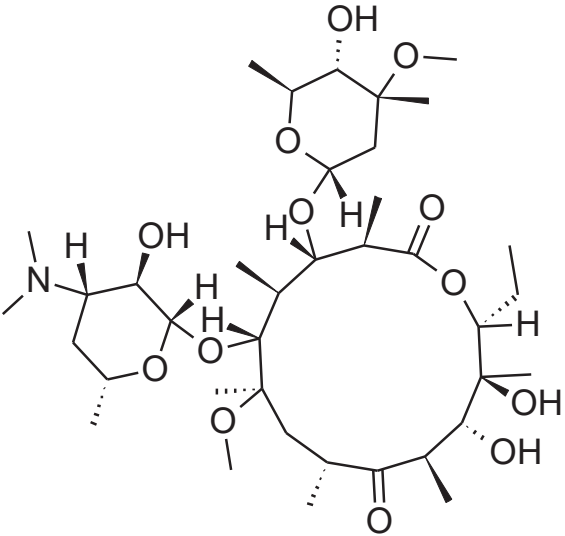
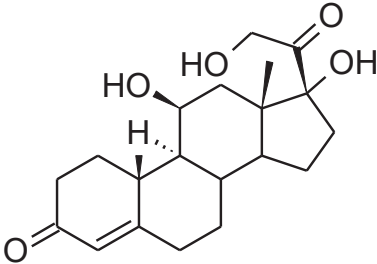
ZHAO, Y. H.; ABRAHAM, M. H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C. N.; BECK, G.; SHERBORNE, B.; COOPER, I. Rate-limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies. **Pharmaceutical Research**, London, v. 19, n. 10, p. 1446-1457, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12425461/>. Acesso em: 15 jun. 2020.

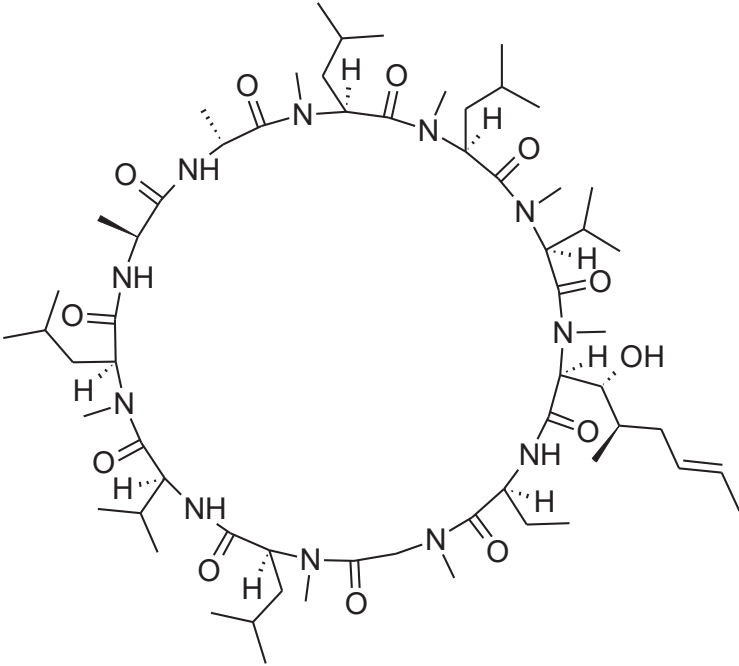
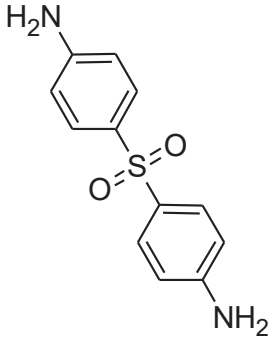
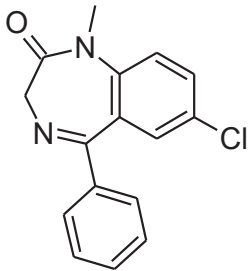
ZHOU, Shu-Feng. Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. **Current Drug Metabolism**, v.9, n.4, p.310-322, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473749/>. Acesso em: 28 fev. 2020.

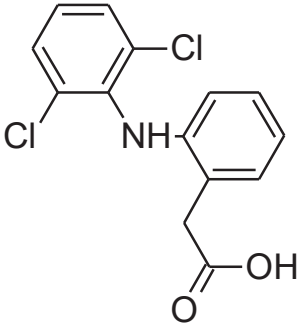
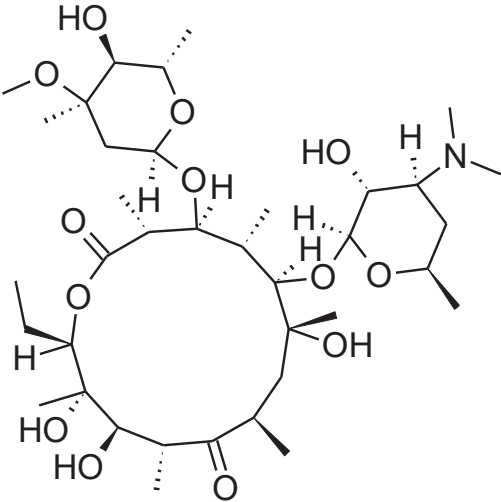
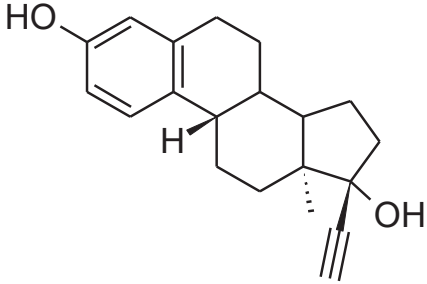
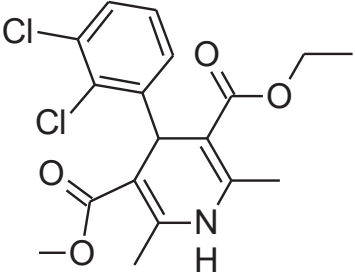
ZHAO, XUE-JUN; YOKOYAMA, H, CHIBA, K.; WANWIMOLRUK, S.; ISHIZAKI, I.. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human live microsomes and nine recombinant human cytochromes P450. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 279, n. 3, p. 1327-1334, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8968357/>. Acesso em: 09 out. 2020.

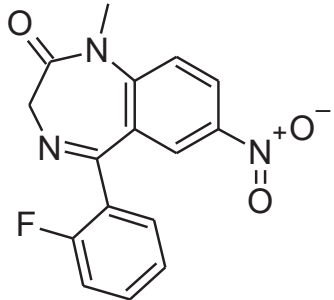
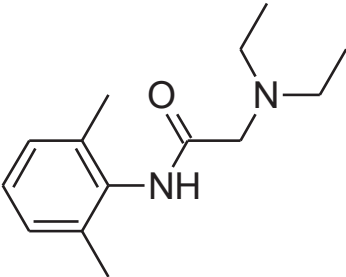
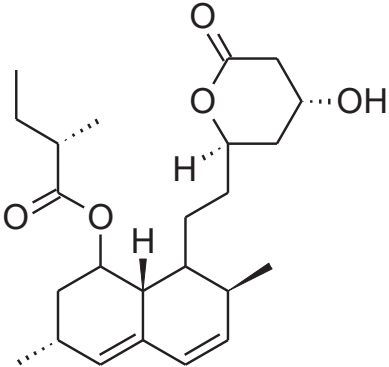
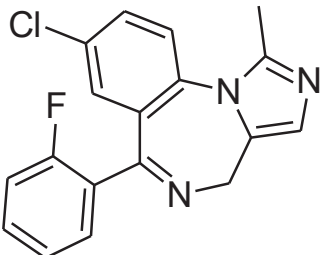
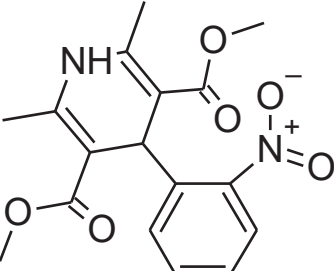
ANEXO 1
SUBSTRATOS CYP3A4

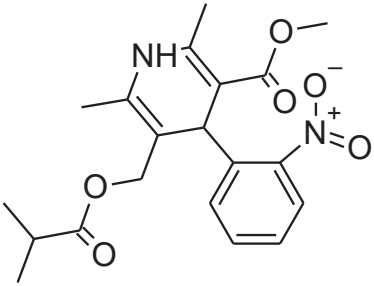
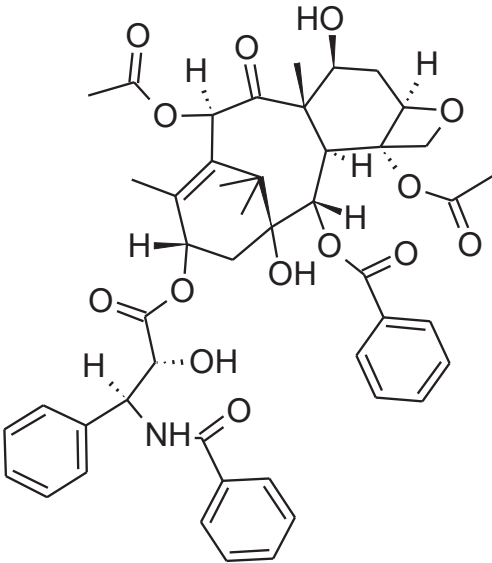
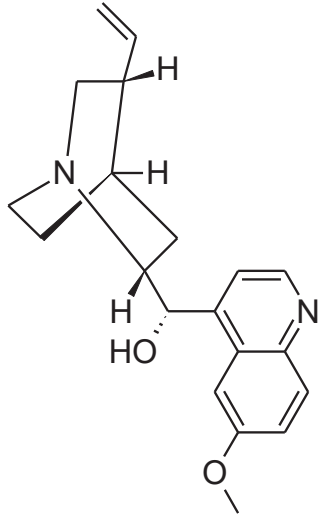
NOME	ESTRUTURA QUÍMICA
Alfentanil	 <p>The chemical structure of Alfentanil consists of a central piperidine ring. One nitrogen atom of the piperidine ring is substituted with a propyl group, a methoxy group, and a benzyl group. The other nitrogen atom of the piperidine ring is substituted with a propyl chain that is further attached to a 5-membered 1,2,4-triazole ring. The triazole ring has a carbonyl group at the 3-position and an ethyl group at the 4-position.</p>
Alprazolam	 <p>The chemical structure of Alprazolam features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole ring, there is a benzyl group. At the 7-position, there is a 4-chlorophenyl group. At the 1-position, there is a methyl group. At the 4-position, there is a nitrogen atom bonded to a propyl chain, which is further attached to a benzyl group.</p>
Atorvastatina	 <p>The chemical structure of Atorvastatina is a complex molecule. It features a central imidazole ring. At the 2-position of the imidazole ring, there is a 4-fluorophenyl group. At the 3-position, there is a phenyl group. At the 4-position, there is a propyl chain with a hydroxyl group at the end. At the 5-position, there is a 1-phenylamino group. At the 6-position, there is a methyl group. At the 7-position, there is a propyl chain with two hydroxyl groups and a carboxylic acid group at the end.</p>

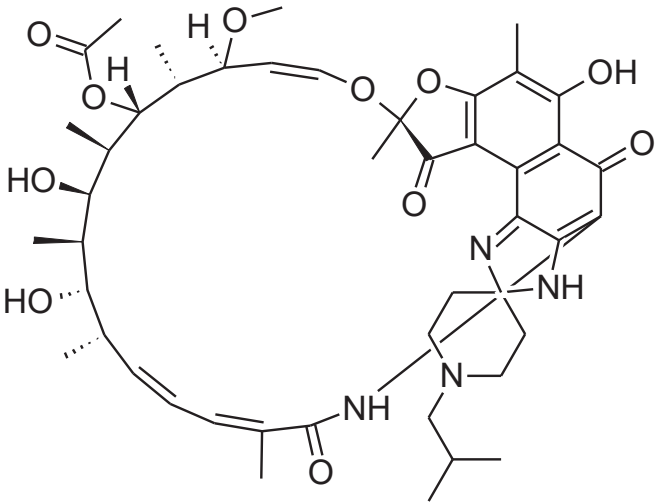
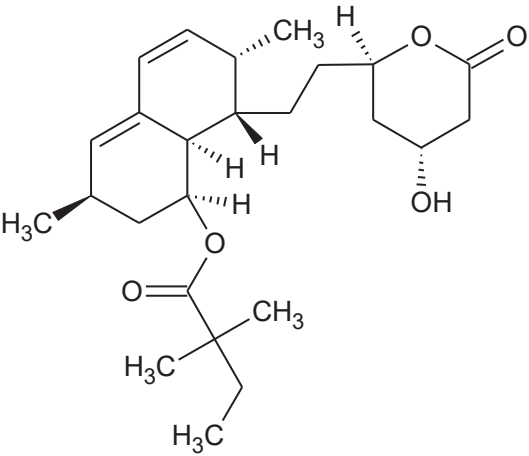
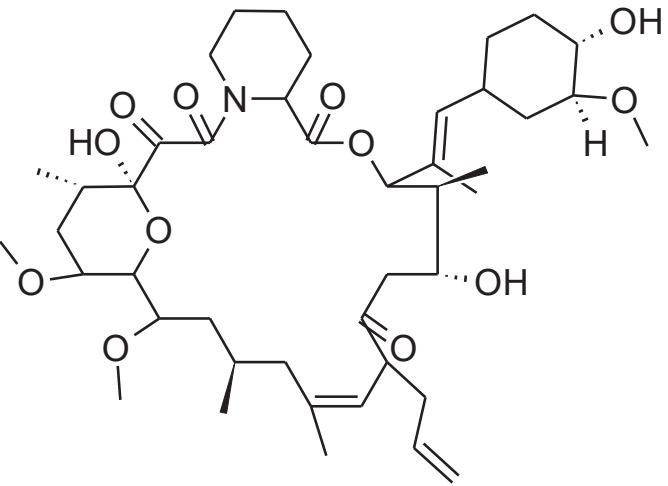
Cerivastatina	 <p>The chemical structure of Cerivastatina is a statin. It features a central pyridine ring with a methyl group at the 2-position, a methoxymethyl group at the 3-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. A side chain is attached at the 4-position of the pyridine ring, consisting of a trans-alkene linked to a 3-hydroxybutanoic acid moiety.</p>
Claritromicina	 <p>The chemical structure of Claritromicina is a macrolide antibiotic. It consists of a 14-membered macrolide ring with two lactone rings fused to it. The structure is highly substituted with multiple hydroxyl groups, methyl groups, and methoxy groups, and includes a dimethylamino group on one of the fused rings.</p>
Cortisol	 <p>The chemical structure of Cortisol is a steroid hormone. It features the characteristic four-ring steroid nucleus. It has a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C11, C14, and C17. A side chain at C17 includes a hydroxyl group and a carboxylic acid group.</p>

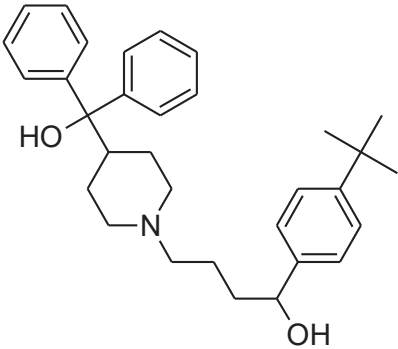
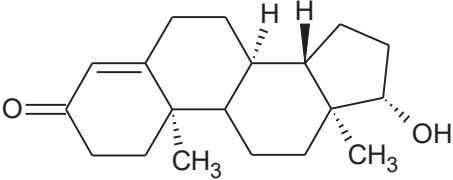
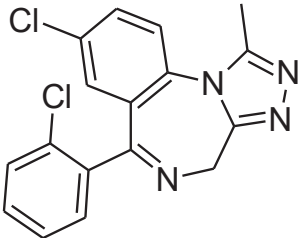
<p>Ciclosporina</p>	
<p>Dapsona</p>	
<p>Diazepam</p>	

Diclofenaco	 <p>The chemical structure of Diclofenac consists of a central benzene ring substituted with two chlorine atoms at the 2 and 6 positions. This ring is connected via an amide group (-NH-) to another benzene ring. This second benzene ring is further substituted with a propionic acid side chain (-CH2-CH2-COOH) at the para position.</p>
Eritromicina	 <p>The chemical structure of Erythromycin is a large, complex macrolide. It features a 14-membered macrolide ring with multiple hydroxyl groups and methyl groups. Attached to this ring are two deoxystreptose sugar units and one cladinose sugar unit, all with specific stereochemistry indicated by wedges and dashes.</p>
Etinilestradiol	 <p>The chemical structure of Ethinylestradiol is a steroid derivative. It has a four-ring steroid nucleus with a hydroxyl group at the 3-position, a double bond between C5 and C6, and an ethynyl group (-C≡CH) at the 17-position. A hydroxyl group is also present at the 17-position, and a hydrogen atom is explicitly shown at the C13 position.</p>
Felodipino	 <p>The chemical structure of Felodipine is a dihydropyridine derivative. It features a dihydropyridine ring with a methyl group at the 4-position and a hydrogen atom at the 5-position. The 2-position is substituted with a 2,6-dichlorophenyl group, and the 3-position is substituted with an ethyl ester group (-COOEt).</p>

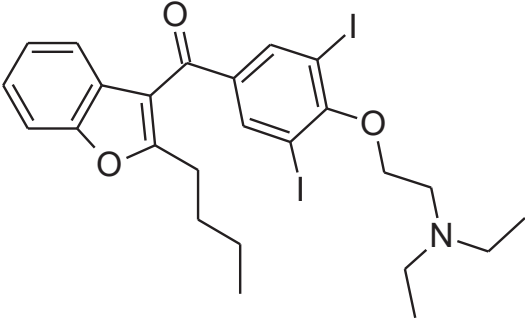
Flunitrazepam	 <p>The chemical structure of Flunitrazepam consists of a 7-membered diazepinone ring system. It features a methyl group on the nitrogen atom at position 1, a carbonyl group at position 2, and a 2-fluorophenyl group at position 5. A nitro group (NO₂) is attached to the benzene ring at position 7.</p>
Lidocaina	 <p>The chemical structure of Lidocaine features a benzene ring with methyl groups at the 2 and 6 positions. It is substituted with an amide group (-NH-) at the 1 position, which is further connected to a 2-diethylaminoethyl chain.</p>
Lovastatina	 <p>The chemical structure of Lovastatin is a complex polycyclic molecule. It includes a decalin core with a methyl group at C-8 and a propyl side chain at C-3. Attached to the decalin is a lactone ring, which is further substituted with a hydroxyl group and an ethyl group.</p>
Midazolam	 <p>The chemical structure of Midazolam features a benzodiazepine core. It has a chlorine atom at the 7-position and a 2-fluorophenyl group at the 2-position of the benzene ring.</p>
Nifedipino	 <p>The chemical structure of Nifedipine is a 1,4-dihydropyridine derivative. It has a methyl group at the 4-position, a methoxycarbonyl group at the 3-position, and a 2-nitrophenyl group at the 1-position.</p>

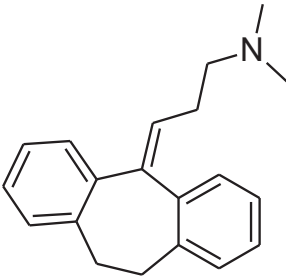
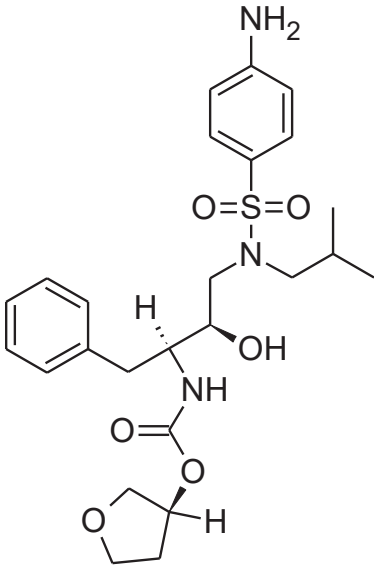
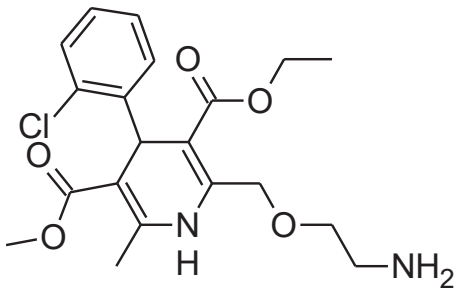
<p>Nisoldipino</p>	 <p>The chemical structure of Nisoldipino is a dihydropyridine derivative. It features a central dihydropyridine ring with a methyl group at the 4-position and a nitro group at the 3-position. A 2-methylpropyl ester group is attached to the 1-position, and a 2-nitrophenyl group is attached to the 2-position.</p>
<p>Paclitaxel</p>	 <p>The chemical structure of Paclitaxel is a complex polycyclic diterpene. It consists of a tetracyclic core with multiple stereocenters, several hydroxyl groups, and various ester and amide side chains, including a benzamide group and a phenyl ester group.</p>
<p>Quinidina</p>	 <p>The chemical structure of Quinidina is a quinuclidine derivative. It features a bicyclic quinuclidine core with a vinyl group at the 8-position and a 4-methoxyquinoline-2-ylmethyl group at the 3-position.</p>

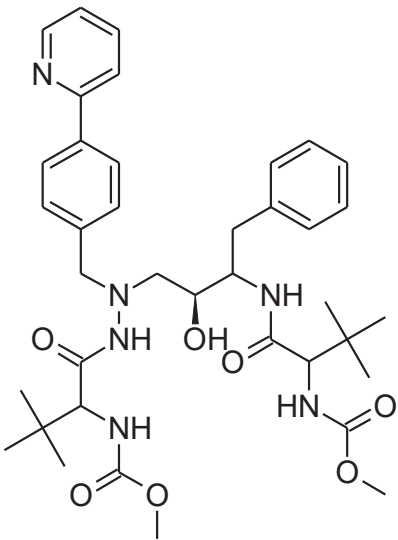
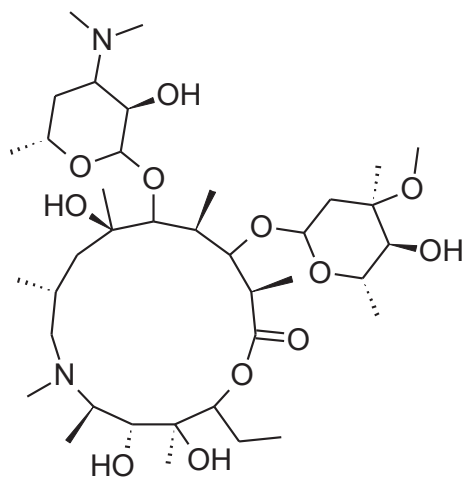
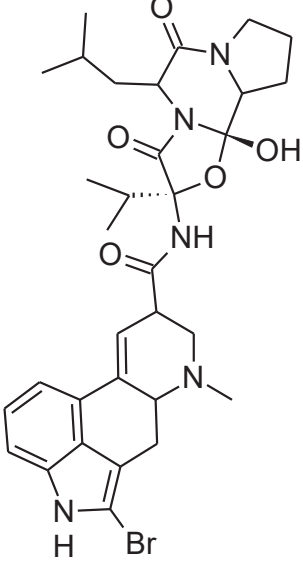
<p>Rifabutina</p>	 <p>The chemical structure of Rifabutina is a large, complex molecule. It features a central 14-membered macrolide ring with several hydroxyl groups and methyl substituents. Attached to this ring is a side chain containing a 2,6-dimethyl-7-hydroxy-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline ring system, which is further linked to a piperazine ring and a 2-isobutylamino group.</p>
<p>Sinvastatina</p>	 <p>The chemical structure of Sinvastatina is a statin. It consists of a hexahydronaphthalene core with a methyl group at the 2-position and a side chain at the 3-position. The side chain includes a 2-hydroxy-6-oxoheptanoic acid moiety and a 2-methylbutanoic acid moiety.</p>
<p>Tacrolimus</p>	 <p>The chemical structure of Tacrolimus is a complex, multi-ring system. It features a central 14-membered macrolide ring with multiple hydroxyl groups and methyl substituents. The structure is highly branched and includes several other rings, including a piperidine ring and a cyclohexane ring, along with various ester and ether linkages.</p>

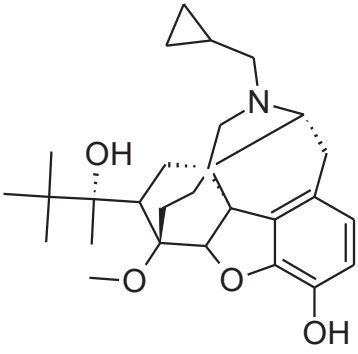
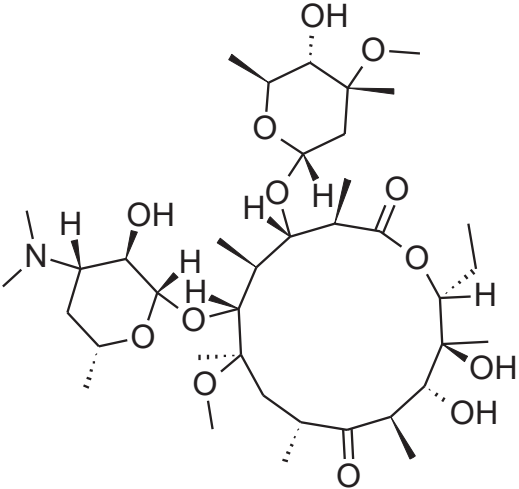
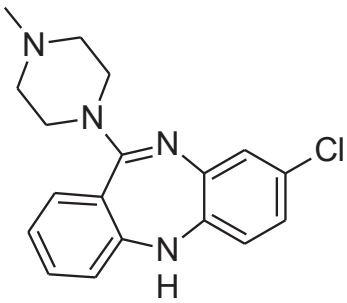
<p>Terfenadina</p>	
<p>Testosterona</p>	
<p>Triazolam</p>	

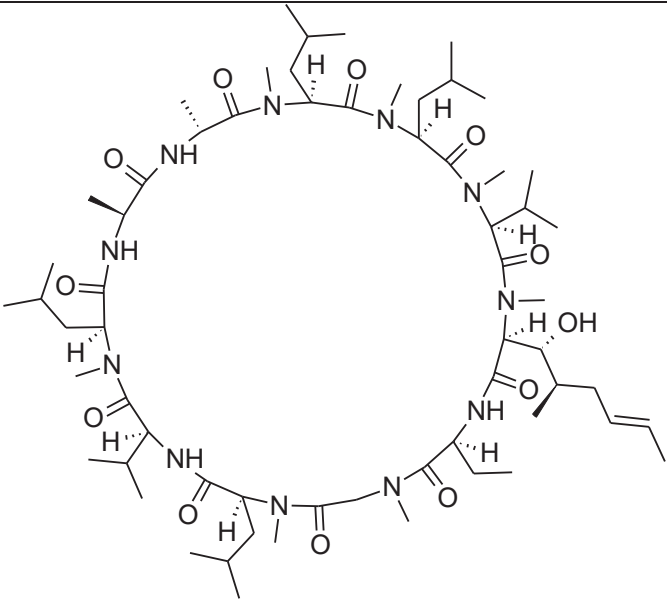
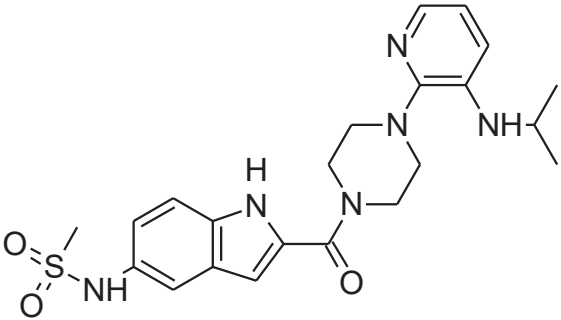
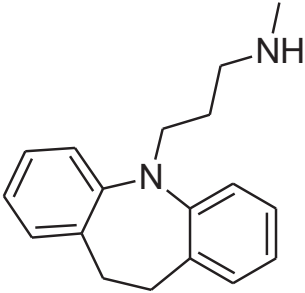
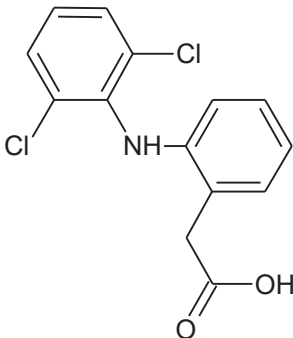
INIBIDORES CYP3A4

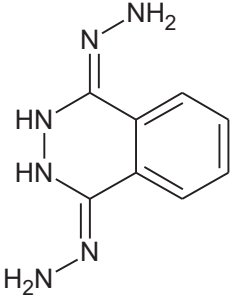
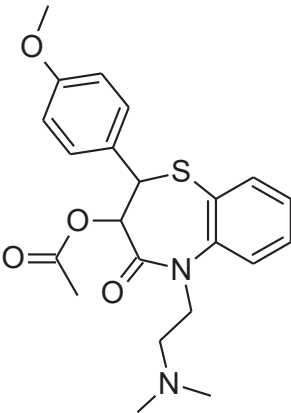
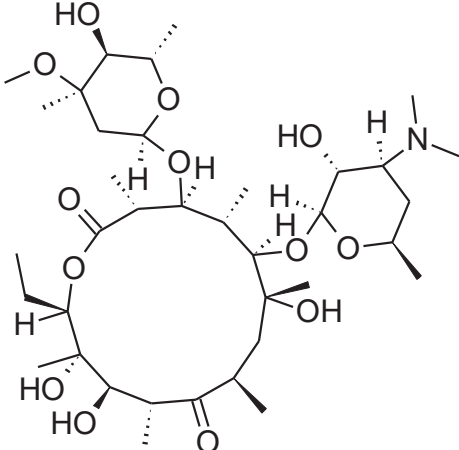
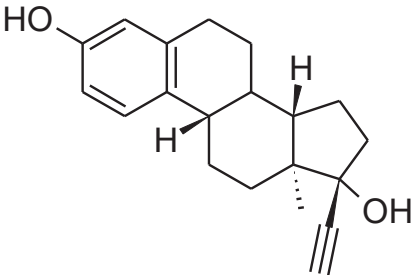
NOME	ESTRUTURA QUÍMICA
<p>Amiodarona</p>	

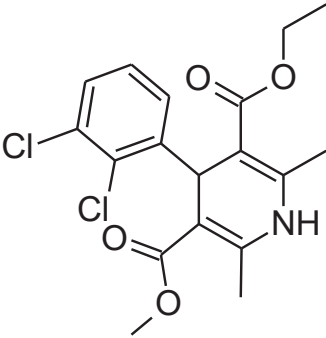
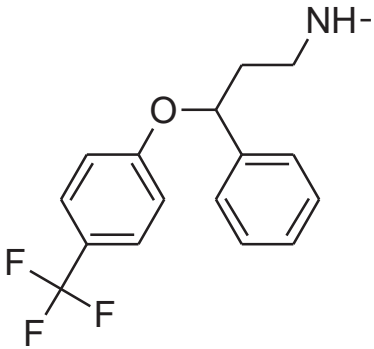
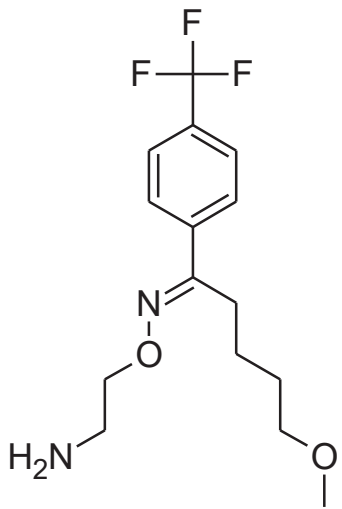
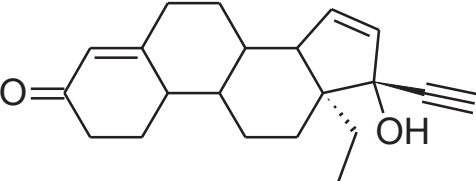
Amitriptilina	 <p>The chemical structure of Amitriptyline consists of a tricyclic core, specifically a 7,8-dihydro-5H-naphtho[2,3-b]indole system. A propyl chain is attached to the 10-position of the indole ring, with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the end.</p>
Amprenavir	 <p>The chemical structure of Amprenavir is a complex molecule. It features a central chiral carbon atom bonded to a phenyl group, a hydrogen atom (dashed bond), a hydroxyl group (wedged bond), and a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a five-membered oxazolidinone ring. The nitrogen atom is also bonded to a carbonyl group, which is further linked to a side chain containing a secondary amine bonded to an isobutyl group and a sulfonamide group (-SO₂-NH₂) attached to a para-substituted phenyl ring.</p>
Anlodipino	 <p>The chemical structure of Anlodipino is a dihydropyridine derivative. It has a dihydropyridine ring with a methyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 4-position. The 3-position is substituted with a propylamine group (-CH₂-CH₂-NH₂) and a propyl ester group (-COOCH₂CH₂CH₃). The 5-position is substituted with a 2-chlorophenyl group and a methoxy group (-OCH₃).</p>

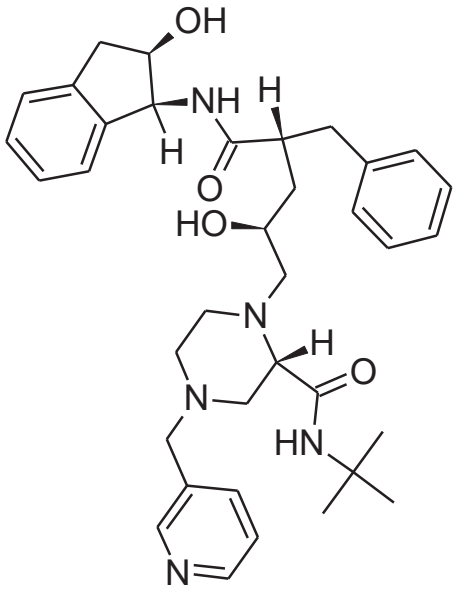
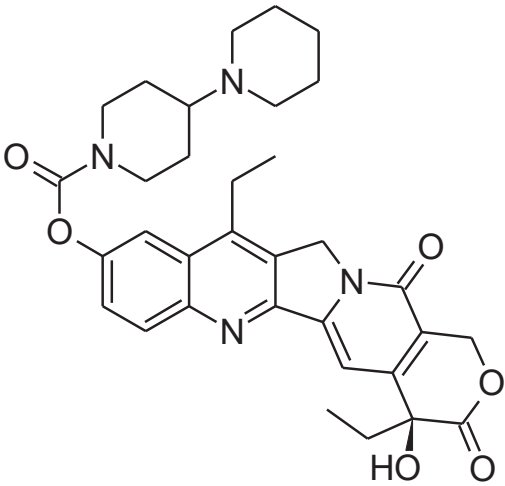
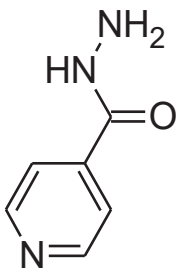
Atazanavir	 <p>The chemical structure of Atazanavir is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (OH), a benzyl group (a methylene group attached to a phenyl ring), and two amide groups. One amide group is attached to a chain that includes a piperidine ring and a pyridine ring. The other amide group is attached to a chain that includes a tert-butyl group and a methoxy group. The overall structure is highly branched and contains several functional groups.</p>
Azitromicina	 <p>The chemical structure of Azitromicina is a large, macrocyclic molecule. It consists of a 14-membered ring containing two nitrogen atoms and one oxygen atom. The ring is substituted with several hydroxyl groups (OH) and two side chains, each of which is a 5-membered ring containing an oxygen atom and a hydroxyl group. The structure is highly symmetrical and complex.</p>
Bromocriptina	 <p>The chemical structure of Bromocriptina is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (OH), a piperidine ring, and two amide groups. One amide group is attached to a chain that includes a bromine atom (Br) and a hydrogen atom (H). The other amide group is attached to a chain that includes a piperidine ring and a bromine atom (Br). The overall structure is highly branched and contains several functional groups.</p>

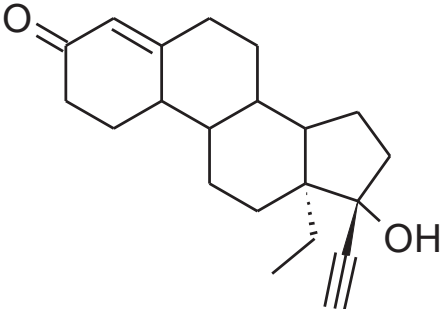
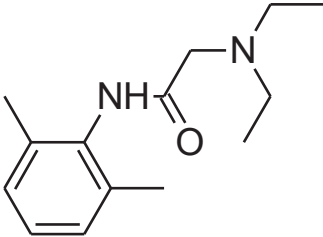
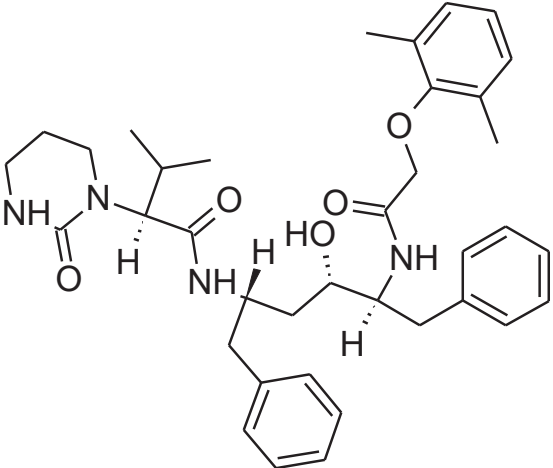
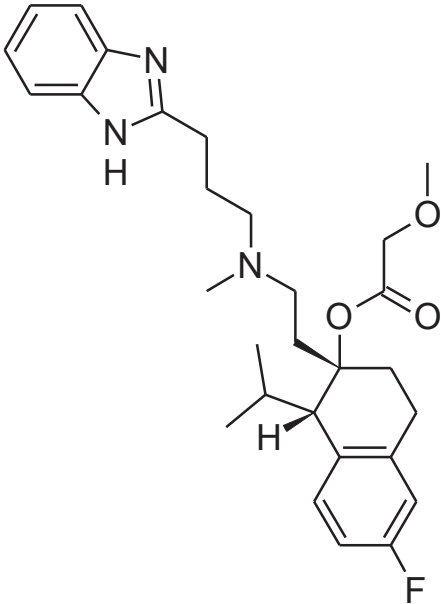
Buprenorfina	 <p>The chemical structure of Buprenorfina is a complex pentacyclic molecule. It features a morphine-like core with a cyclopropylmethyl group attached to the nitrogen atom. The structure includes a tertiary amine, a hydroxyl group, a methoxy group, and a phenolic hydroxyl group.</p>
Claritromicina	 <p>The chemical structure of Claritromicina is a large, complex macrolide antibiotic. It consists of a 14-membered macrolide ring with multiple hydroxyl and methoxy groups. It is substituted with a 2,6-dimethyl-4-(1-methyl-2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl group and a 2,6-dimethyl-4-(1-methyl-2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl group.</p>
Clozapina	 <p>The chemical structure of Clozapina is a benzodiazepine derivative. It features a benzodiazepine core with a piperazine ring attached to the 2-position and a chlorine atom at the 7-position.</p>

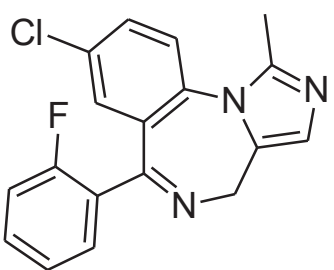
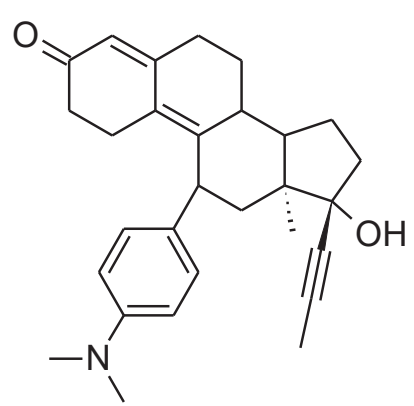
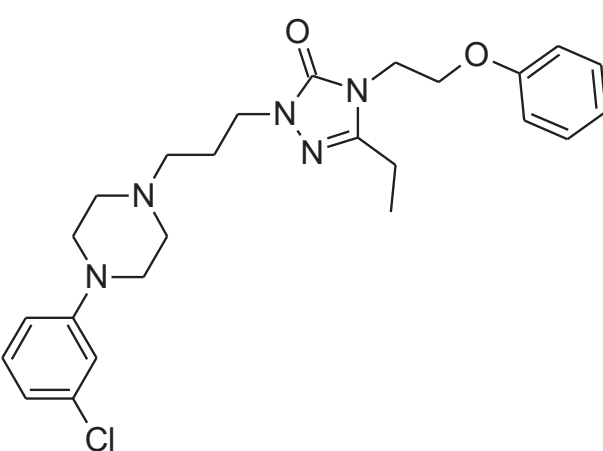
Ciclosporina	
Delavirdina	
Desipramina	
Diclofenaco	

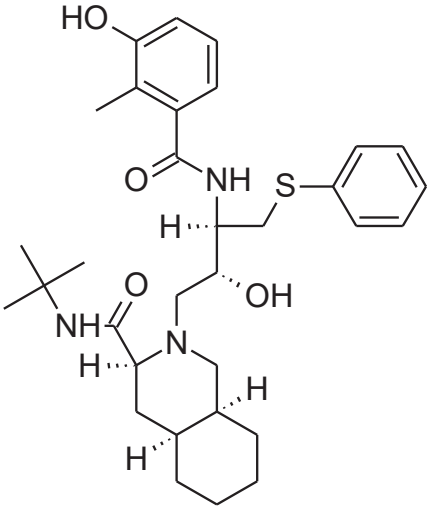
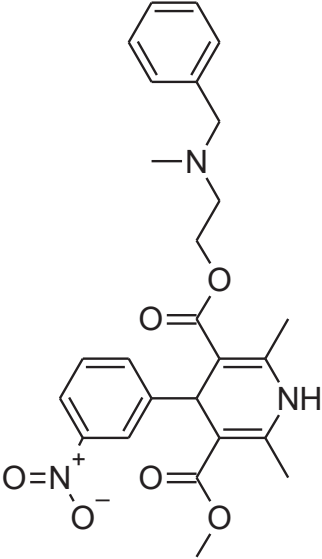
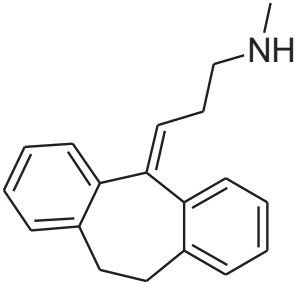
Dihidralazina	 <p>The chemical structure of Dihydralazine is a 1,4-dihydropyridine ring fused to a benzene ring. It features two hydrazine groups attached to the dihydropyridine ring: one at the 2-position (N=NH₂) and one at the 6-position (H₂N-N=).</p>
Diltiazem	 <p>The chemical structure of Diltiazem is a benzothiazine derivative. It consists of a benzothiazine ring system with a 4-methoxyphenyl group at the 5-position, a methylacetate group at the 4-position, and a propylmethylamino group at the 2-position.</p>
Eritromicina	 <p>The chemical structure of Erythromycin is a large, complex macrolide. It features a 14-membered macrolide ring with multiple hydroxyl groups and a methyl group. It is substituted with two ribose sugar units and one cladinose sugar unit, all attached via glycosidic bonds.</p>
Etinilestradiol	 <p>The chemical structure of Ethinylestradiol is a steroid derivative. It has a four-ring steroid nucleus with a hydroxyl group at the 3-position, a double bond at the 1,4-positions, and an ethynyl group at the 17-position. The 13-position also has a hydroxyl group.</p>

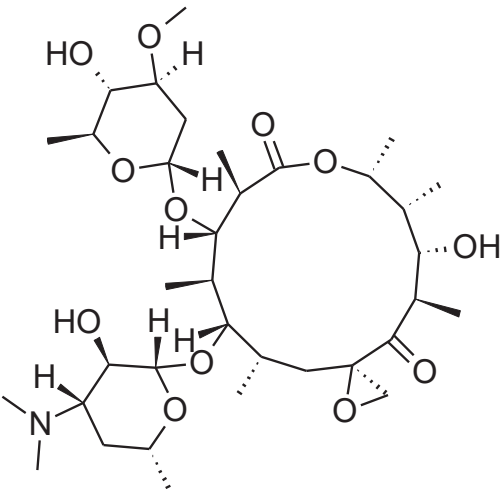
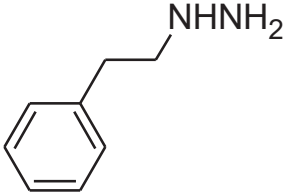
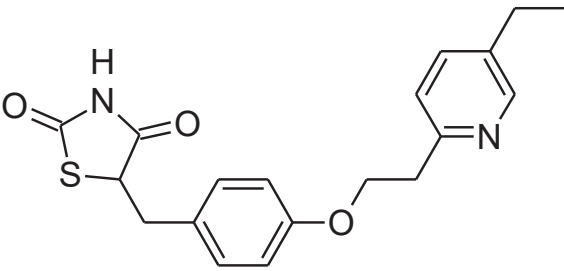
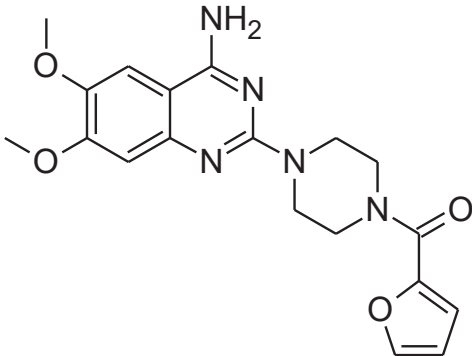
Felodipino	 <p>The chemical structure of Felodipino is a 1,4-dihydropyridine derivative. It features a central ring with a nitrogen atom at the 4-position. The ring is substituted with a methyl group at the 2-position, a methoxycarbonyl group at the 3-position, and a 2,6-dichlorophenyl group at the 5-position. Additionally, there is an ethoxycarbonyl group attached to the 5-position of the dihydropyridine ring.</p>
Fluoxetina	 <p>The chemical structure of Fluoxetina consists of a central carbon atom bonded to a phenyl ring, a 2-(2,4,6-trifluorophenyl)phenoxy group, and a propylamine chain (-CH2-CH2-CH2-NH-). The propylamine chain is shown with a dash indicating its orientation.</p>
Fluvoxamina	 <p>The chemical structure of Fluvoxamina is a 5-substituted imidazo[1,2-a]pyridine derivative. It features a central ring system with a trifluoromethyl group (-CF3) at the 5-position. The ring is also substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-CH2-NH2) and a propyl ether chain (-CH2-CH2-CH2-O-). The propylamine chain is shown with a dash indicating its orientation.</p>
Gestodeno	 <p>The chemical structure of Gestodeno is a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone group at the 3-position, a double bond at the 4-position, and a methyl group at the 10-position. The D-ring is substituted with a hydroxyl group (-OH) and an ethynyl group (-C≡CH).</p>

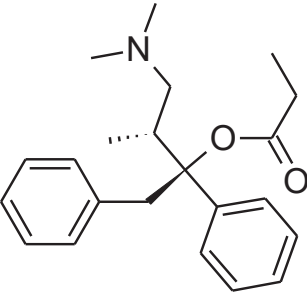
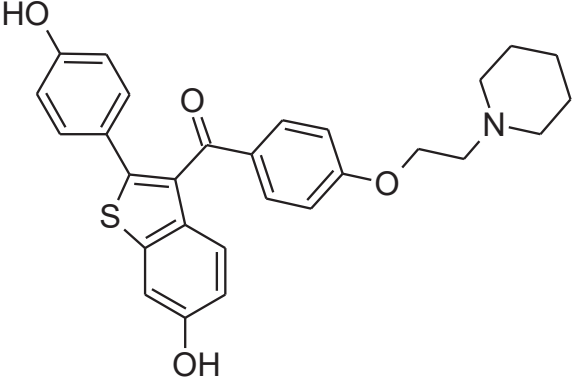
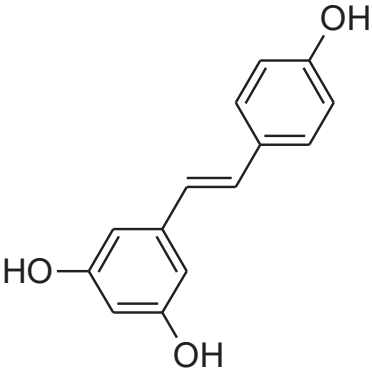
<p>Indinavir</p>	 <p>The chemical structure of Indinavir is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is connected to a side chain containing a hydroxyl group and a benzyl group. The other nitrogen is connected to a side chain containing a tert-butyl amide group and a pyridine ring. The piperazine ring is also connected to a hydroxyl group and a benzyl group.</p>
<p>Irinotecano</p>	 <p>The chemical structure of Irinotecano is a complex molecule. It features a central quinoline ring system. One nitrogen of the quinoline is connected to a side chain containing a piperidine ring and a carbonyl group. The other nitrogen is connected to a side chain containing a hydroxyl group and a carbonyl group. The quinoline ring is also connected to a side chain containing a hydroxyl group and a carbonyl group.</p>
<p>Isoniazida</p>	 <p>The chemical structure of Isoniazida is a simple molecule. It consists of a pyridine ring with a hydrazide group (-CONHNH₂) attached to the 4-position.</p>

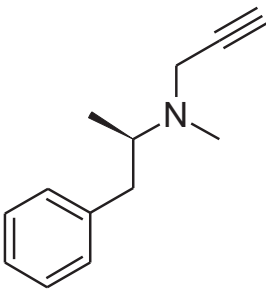
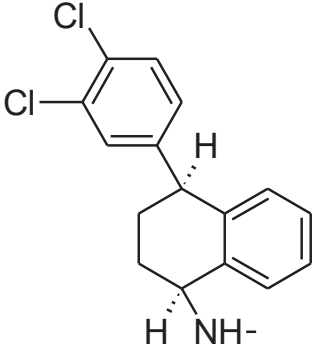
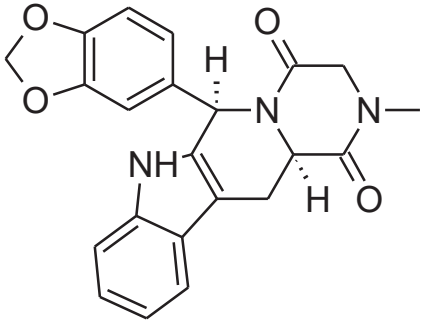
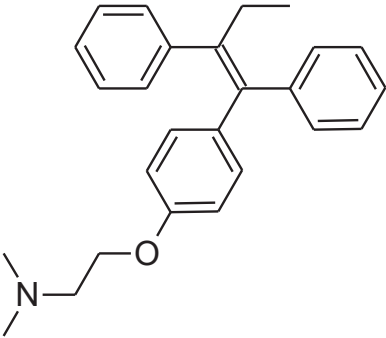
Levonorgestrel	 <p>The chemical structure of Levonorgestrel is a progestin. It features a steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond at C4, and a methyl group at C10. At C13, there is a methyl group and a hydroxyl group, both shown with wedge bonds. At C14, there is an ethynyl group shown with a triple bond.</p>
Lidocaína	 <p>The chemical structure of Lidocaine consists of a benzene ring with methyl groups at the 2 and 6 positions. It is substituted at the 1 position with a butylamino group (-NH-CH2-CH2-NH-CH2-CH3) and at the 4 position with a carbonyl group (-C(=O)-CH2-CH2-NH-CH2-CH3).</p>
Lopinavir	 <p>The chemical structure of Lopinavir is a complex molecule. It features a central core with a piperidine ring, a piperazine ring, and a hydroxyl group. It is substituted with a benzyl group, a phenyl group, and a 2,4-dimethylphenoxy group. The stereochemistry is indicated with wedge and dash bonds.</p>
Mibefradil	 <p>The chemical structure of Mibefradil is a calcium channel blocker. It features a benzimidazole ring system connected via a propyl chain to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a side chain containing a chiral center, a hydroxyl group, and a 4-fluorophenyl group. A methoxy group is also present on the side chain.</p>

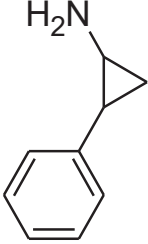
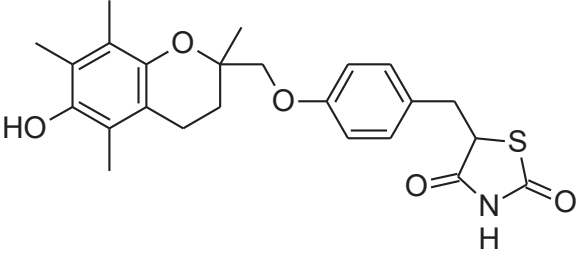
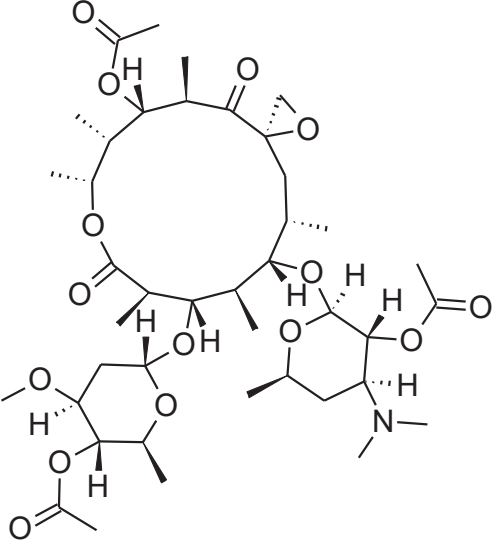
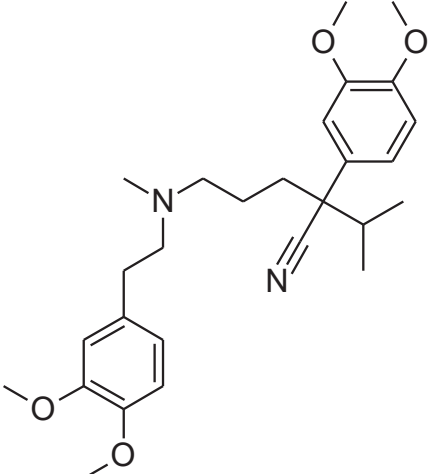
<p>Midazolam</p>	 <p>The chemical structure of Midazolam consists of a benzodiazepine core. It features a benzene ring fused to a seven-membered diazepine ring. The benzene ring has a chlorine atom at the 5-position and a fluorophenyl group at the 2-position. The diazepine ring has a methyl group at the 7-position and a methylene group at the 4-position.</p>
<p>Mifepristona</p>	 <p>The chemical structure of Mifepristona is a steroid derivative. It has a four-ring steroid nucleus. At the 3-position, there is a ketone group. At the 13-position, there is a dimethylamino group. At the 14-position, there is a propyl group. At the 17-position, there is a hydroxyl group. At the 13b-position, there is a propargyl group.</p>
<p>Nefazodona</p>	 <p>The chemical structure of Nefazodona features a central pyridazine ring. One nitrogen of the pyridazine ring is substituted with a propyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that is further substituted with a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 3-chlorophenyl group. The pyridazine ring also has a carbonyl group and a 2-phenoxyethyl group attached to it.</p>

<p>Nelfinavir</p>	 <p>The chemical structure of Nelfinavir is a complex molecule. It features a central bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a cyclohexane ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butyl group and a hydroxyl group. A side chain extends from the piperidine ring, containing a hydroxyl group and a sulfur atom bonded to a phenyl ring. This side chain is further substituted with a hydroxyl group and a carbonyl group, which is in turn bonded to a phenyl ring with a hydroxyl group and a methyl group.</p>
<p>Nicardipina</p>	 <p>The chemical structure of Nicardipina is a dihydropyridine derivative. It features a central dihydropyridine ring with a methyl group and a methoxy group. The dihydropyridine ring is substituted with a phenyl ring, a nitro group, and a side chain containing a nitrogen atom bonded to a phenyl ring and a methoxy group.</p>
<p>Nortriptilina</p>	 <p>The chemical structure of Nortriptilina is a tricyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a seven-membered ring, which is further fused to another benzene ring. A side chain extends from the seven-membered ring, containing a double bond and a terminal amino group.</p>

Oleandomicina	 <p>The structure of Oleandomicina is a large, complex macrolide antibiotic. It features a 14-membered macrolide ring with multiple hydroxyl groups and methyl groups. Two ribose sugar units are attached to the ring, one of which is further substituted with a trimethylammonium group.</p>
Fenelzina	 <p>The structure of Fenelzina is a simple molecule consisting of a benzene ring attached to a propyl chain, which is terminated by a terminal hydrazine group (-NHNH₂).</p>
Pioglitazona	 <p>The structure of Pioglitazona is a thiazolidinedione derivative. It features a thiazolidine-2,4-dione ring system connected via a methylene group to a para-substituted phenoxy group, which is further linked to a propyl chain ending in a 4-ethylpyridine ring.</p>
Prazosina	 <p>The structure of Prazosina is a pyrazoloquinoline derivative. It consists of a pyrazoloquinoline core with methoxy groups at the 6 and 7 positions, an amino group at the 5 position, and a piperazine ring at the 4 position. The piperazine ring is further substituted with a propionamide group, which is in turn linked to a furfuryl group.</p>

<p>Propoxifeno</p>	 <p>The chemical structure of Propoxifeno is a central carbon atom bonded to a benzene ring, a propyl ester group, a dimethylaminoethyl group, and a benzyl group. The benzyl group is shown with a dashed bond, and the dimethylaminoethyl group is shown with a wedged bond.</p> <chem>CCOC(=O)C(CN(C)C)Cc1ccccc1Cc2ccccc2</chem>
<p>Raloxifeno</p>	 <p>The chemical structure of Raloxifeno features a central benzothiophene ring system. It has a hydroxyl group at the 2-position, a 4-hydroxyphenyl group at the 3-position, and a 4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 4-position.</p> <chem>Oc1ccc(cc1)c2sc3ccc(O)cc32C(=O)c4ccc(OCCN5CCCCC5)cc4</chem>
<p>Resveratrol</p>	 <p>The chemical structure of Resveratrol is a stilbenoid compound consisting of two phenolic rings connected by a trans-stilbene bridge. One ring is a 3,5-dihydroxyphenyl group, and the other is a 4-hydroxyphenyl group.</p> <chem>Oc1ccc(cc1)/C=C/c2cc(O)cc(O)c2</chem>

Selegilina	 <p>The chemical structure of Selegiline consists of a benzene ring attached to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a methyl group (represented by a wedge) and a dimethylaminoethyl group (represented by a dashed line). The dimethylaminoethyl group is further substituted with a propargyl group (a three-carbon chain ending in a triple bond).</p>
Sertralina	 <p>The chemical structure of Sertraline features a central tetrahydroindole ring system. A 3,4-dichlorophenyl group is attached to the ring with a dashed bond, and a hydrogen atom is attached with a wedge bond. The nitrogen atom of the ring is also substituted with a hydrogen atom (wedge) and an NH group (dashed).</p>
Tadalafil	 <p>The chemical structure of Tadalafil is a complex heterocyclic molecule. It features a central piperazine ring system with a methyl group on one nitrogen and a carbonyl group on the other. This is fused to a pyrazole ring, which is further substituted with a benzimidazole group and a 1,3-dioxolane ring.</p>
Tamoxifeno	 <p>The chemical structure of Tamoxifen is a triphenylmethane derivative. It consists of a central carbon atom bonded to three phenyl rings. One of these phenyl rings is further substituted with a propyl dimethylaminoethoxy group.</p>

Tranilcipromina	 <p>The chemical structure of Tranilcipromina consists of a benzene ring attached to a cyclopropyl ring, which has an amino group (H_2N) attached to it.</p>
Troglitazona	 <p>The chemical structure of Troglitazona is a complex molecule featuring a troglitazone core (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom and a methyl group) with a hydroxyl group (HO). This core is linked via an ether bridge to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a chain containing a thiazolidine-2,4-dione ring system.</p>
Troleandomicina	 <p>The chemical structure of Troleandomicina is a large, complex macrocyclic molecule. It features a large ring system with multiple oxygen atoms and carbonyl groups, and is substituted with several hydroxyl groups and methyl groups. It also contains a piperidine ring system.</p>
Verapamil	 <p>The chemical structure of Verapamil is a complex molecule featuring a central carbon atom bonded to a nitrile group ($\text{N}\equiv\text{C}$), a methyl group, and two other groups. One of these groups is a propyl chain attached to a nitrogen atom, which is further connected to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3). The other group is a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3) and a propyl chain attached to a nitrogen atom.</p>