

Compostos bioativos derivados de matrizes alimentares com potencial terapêutico para a infecção por Sars-Cov-2: Uma revisão de estudos *in silico*

Bioactive compounds derived from food matrices with therapeutic potential for Sars-Cov-2 infection: A review of *in silico* Studies

Compuestos bioactivos derivados de matrices de alimentos con potencial terapéutico para la infección por Sars-Cov-2: Una revisión de estudios *in silico*

Recebido: 14/06/2021 | Revisado: 20/06/2021 | Aceito: 24/06/2021 | Publicado: 10/07/2021

Jardel Alves da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-0770>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jardelalves@ufpi.edu.br

Diêgo de Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8211-9416>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: diego.oliveira@ufpi.edu.br

Ana Gessica dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7518-660X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: gessica_carvalho020@ufpi.edu.br

Jorddam Almondes Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8408-0719>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jorddamjorddam@gmail.com

Maria do Socorro dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-0790>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: csantos9594@gmail.com

Danielle Gomes de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-5918>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: dannyfirmino98@gmail.com

Gidelânia da Silva Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-7060>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: delania0133@gmail.com

Fatima Rosane Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1383-076X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: rosa_barros18@ufpi.edu.br

Karine Rodrigues Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3119>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: Karinerodriguesf9@gmail.com

Gabrielly Martins de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9696-424X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: gabyrhcp00@hotmail.com

Renata Rodrigues Costa Fontinele

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-0322>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: renatafontinele25@hotmail.com

Jéssica Ellen Alves da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3231-2215>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: ellen.alves9902@gmail.com

Antônia Janikely Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-7848>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: janeKellysantos6@gmail.com

Lucineide de Brito Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0832-5507>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: lucineidedebrito@gmail.com

Resumo

O trabalho objetivou realizar revisão da literatura acerca das evidências científicas disponíveis sobre o potencial terapêutico que alguns compostos bioativos podem exercer sobre a infecção por Sars-Cov-2, a partir de testes realizados com as técnicas de docking molecular. A revisão integrativa foi realizada a partir de buscas nos bancos de dados eletrônicos acerca de publicações de artigos originais escritos em inglês e português, entre os anos de 2019 a 2021. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Science Direct (Biblioteca virtual da Elsevier), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e BVS (Biblioteca Virtual em saúde), utilizando como descritores em saúde de acordo com a plataforma DeCS/MeSH as palavras: Compostos bioativos derivados de alimentos, replicação, SARS-CoV-2, in silico, nos idiomas inglês e português, utilizando o termo "and" como operador booleano. Após o processo de busca e seleção utilizando os critérios citados na metodologia, foram selecionados 6 artigos. Produtos naturais derivados de matrizes alimentares podem ser uma fonte valiosa de novos compostos bioativos para combater a pandemia da COVID-19. De acordo com os resultados relatados nesta revisão, vários compostos naturais, incluindo polifenóis e flavonóides, mostraram a capacidade de prevenir a replicação do SARS-CoV-2 por meio da inibição das principais proteases do vírus, para assim mitigar as consequências clínicas da infecção, de acordo com a técnica in silico utilizada.

Palavras-chave: Compostos bioativos derivados de alimentos; Replicação; SARS-CoV-2; *In silico*.

Abstract

The study aimed to review the literature on available scientific evidence on the therapeutic potential that some bioactive compounds can exert on Sars-Cov-2 infection, based on tests performed with molecular docking techniques. The integrative review was carried out based on searches in electronic databases about publications of original articles written in English and Portuguese, between the years 2019 to 2021. The searches were carried out in the following databases: Science Direct (Elsevier Virtual Library), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) and VHL (Virtual Health Library), using as descriptors in health according to the DeCS/MeSH platform the words: Derived bioactive compounds of food, replication, SARS-CoV-2, in silico, in English and Portuguese, using the term "and" as a Boolean operator. After the search and selection process using the criteria mentioned in the methodology, 6 articles were selected. Natural products derived from food matrices could be a valuable source of new bioactive compounds to fight the COVID-19 pandemic. According to the results reported in this review, several natural compounds, including polyphenols and flavonoids, have shown the ability to prevent SARS-CoV-2 replication by inhibiting the main virus proteases, thus mitigating the clinical consequences of the infection, according to the in silico technique used.

Keywords: Bioactive compounds derived from food; Replication; SARS-CoV-2; *In silico*.

Resumen

El estudio tuvo como objetivo revisar la literatura sobre evidencia científica disponible sobre el potencial terapéutico que pueden ejercer algunos compuestos bioactivos sobre la infección por Sars-Cov-2, basándose en pruebas realizadas con técnicas de acoplamiento molecular. La revisión integradora se realizó a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas sobre publicaciones de artículos originales escritos en inglés y portugués, entre los años 2019 a 2021. Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos: Science Direct (Biblioteca Virtual Elsevier), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed / Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) y VHL (Virtual Health Library), utilizando como descriptores en salud según la plataforma DeCS / MeSH las palabras: Compuestos bioactivos derivados de alimentos, replicación, SARS -CoV-2, in silico, en inglés y portugués, utilizando el término " y " como operador booleano. Tras el proceso de búsqueda y selección utilizando los criterios mencionados en la metodología, se seleccionaron 6 artículos. Los productos naturales derivados de las matrices alimentarias podrían ser una fuente valiosa de nuevos compuestos bioactivos para combatir la pandemia de COVID-19. Según los resultados reportados en esta revisión, varios compuestos naturales, entre ellos polifenoles y flavonoides, han demostrado la capacidad de prevenir la replicación del SARS-CoV-2 al inhibir las principales proteasas del virus, mitigando así las consecuencias clínicas de la infección, de acuerdo con el técnica in silico utilizada.

Palabras clave: Compuestos bioactivos derivados de alimentos; Replicación; SARS-CoV-2; *In silico*.

1. Introdução

A doença do coronavírus (COVID-19), tornou-se o mais grave problema de saúde pública no mundo, e é causada por um novo betacoronavírus inicialmente denominado 2019-nCov pela Organização Mundial de Saúde (Gates, 2020). As manifestações clínicas variam de infecção assintomática ou leve a formas graves de doença com alto risco de mortalidade. Os

principais sintomas apresentados são quadros de febre, tosse e dispneia, entre dois a quatorze dias após a exposição ao mesmo (Kalligeros et al, 2020; Mcmichael et al, 2020).

Atualmente, não existem terapias estabelecidas para o tratamento da COVID-19, e os pesquisadores continuam a procurar agentes terapêuticos adequados para a doença aguda. As medidas de tratamento presentemente implementadas são insuficientes para evitar o risco de lesão de órgãos-alvo. Recentemente, muitos ensaios clínicos investigaram vários agentes antivirais e entidades químicas ativas que foram reaproveitadas a partir do tratamento de outras infecções virais. No entanto, os resultados até agora têm sido inconclusivos e os achados são muito preliminares para uso no desenvolvimento de produtos farmacêuticos fora do ambiente de ensaios clínicos (Lu, 2020; Rakib et al., 2021).

Há pouco tempo algumas pesquisas confirmaram a presença da enzima protease principal (M pro) no SARS-CoV-2 e a síntese de proteínas é dependente da atividade desta enzima, também conhecido como 3CL pro, que junto a proteases semelhantes à papaína, regula o processamento de poliproteínas. A atividade da M pro é considerada um pré-requisito para a replicação viral, portanto, a replicação viral seria bloqueada pela inibição da atividade de M pro. Curiosamente, as proteínas do SARS-CoV-2 mostraram sensibilidade às respostas imunes do hospedeiro, e células M pro foram identificadas em pacientes infectados com SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2020; Guo et al., 2020; Dong et al., 2020).

Entre outras opções terapêuticas, produtos naturais e derivados naturais são uma vasta fonte de moléculas de drogas potenciais e historicamente, 80% dos desenvolvimentos de medicamentos clinicamente importantes ainda são inspirados por essas entidades de origem natural. Portanto, produtos de origem natural ou fitoquímicos têm servido continuamente à humanidade como uma fonte nobre de frações terapêuticas importantes (Huan et al., 2020).

Os fitoquímicos são de faixas diversificadas, incluindo óleos essenciais, metabólitos secundários, entidades marinhas, micróbios, fungos, deixando sua marca e possibilitando o desenvolvimento de quimioterapias seletivas e eficazes contra o SARS-CoV-2 (Da silva antonio et al., 2020). Ademais, os produtos naturais tornam-se imensamente importantes durante uma crise de saúde global e representam uma das abordagens mais práticas e promissoras para diminuir a intensidade das pandemias com seu potencial terapêutico (Christy et al., 2020).

Os medicamentos terapêuticos no presente momento utilizados contra a COVID-19 são um grupo de proteases anti-HIV. No entanto, um composto com mais e menos toxicidade é necessário. Além disso, os casos mais graves da COVID-19 são causados por hiper inflamação dos pulmões induzida por infecção e seguidos por dificuldade respiratória aguda, resultando em morte. Portanto, o tratamento eficaz da COVID-19 provavelmente seria uma combinação de terapias, usando medicamentos antivirais e anti-inflamatórios (Rangsinth et al., 2021; Suwannarach et al., 2020).

Diversos compostos dietéticos naturais como galato de epigalocatequina, kampferol, catequinas, curcumina e ácido betulínico foram identificados como eficazes agentes anti Sars-Cov-2, através de estudos por docking molecular. Além disso, antocianinas também apresentam uma boa atividade antiviral (Owis et al, 2020).

A curcumina apresenta potencial inibitório contra infecções virais (Moghadamtousi et al., 2014), pela capacidade de interação com alvos moleculares, desencadeando, assim, vias de sinalização, como apoptose e inflamação. Ademais, interfere nas etapas de pós- transcrição e modificações pós- tradução, limitando assim o ciclo de replicação viral (Ahn et al., 2006; Mathew & Hsu, 2018; Praditya, 2019; Puar et al., 2018). O tratamento com a curcumina pode modificar a estrutura da proteína de membrana do vírus, bloqueando sua entrada na célula e conseqüente sua proliferação (Chen et al., 2013).

Foi demonstrado que a curcumina pode ligar-se aos receptores ECA2 (Enzima de conversão da angiotensina 2), alvo do SARS-COV-2 para fusão via membrana e infecção por endocitose, inibindo assim sua entrada na célula. Apresenta, ainda, ação antiinflamatória e antifibrótica, como conseqüência da ação inibitória da expressão de quimiocinas e citocinas envolvidas na infecção pulmonar (Avasarala et al., 2013).

O hidroxitiroso, ou 3,4-dihidroxifenil etanol, é um composto polifenólico com propriedades anfipáticas, pode ser

encontrado como um membro dos componentes secundários do azeite de oliva extra-virgem. Vários estudos mostraram a capacidade do hidroxitirosol como modulador do fator de transcrição pró-inflamatório NF-Kb (Fator de transcrição nuclear Kapa Beta), que controla genes envolvidos em respostas inflamatórias, como moléculas de adesão, quimiocinas, mas também citocinas, como: interleucina 1,6,17 e fator de necrose tumoral (TNF-a) modulando o fator de transcrição pró-inflamatório NF-κB (Al-Zamely & Al-Tameni, 2018).

Visioli et al. (1998) relataram que o hidroxitirosol reduz o estresse oxidativo relacionado à explosão respiratória de neutrófilos. Esses resultados sugerem que o hidroxitirosol é uma molécula natural de potencial interesse no tratamento de COVID-19, reduzindo a resposta oxidativa e inflamatória, podendo ser uma boa terapia adjuvante em combinação com outros tratamentos, como os antivirais (Quiles et al., 2020).

Em relação aos terpenos de origem vegetal, eles atuam como um inibidor da interação dos receptores SARS-CoV-2, que desafia a capacidade do SARS-CoV-2 de entrar nas células hospedeiras. Estudos recentes têm sugerido resultados de terpenos que podem ser potenciais candidatos a drogas anti-COVID-19. Todos os compostos exibiram afinidade com forte ligação com ao receptor RBD da proteína spike de SARS-CoV -2 (Muhseen et al., 2020).

Vários compostos bioativos derivados de cogumelos têm demonstrado, de maneira promissora, exibir atividades anti-protease e anti-inflamatória do HIV. Esses compostos podem ter o potencial de inibir a protease principal SARS-CoV-2 e tornar-se úteis para o tratamento de pacientes com COVID-19. Compostos encontrados em cogumelos, como colossolactona VIII, colossolactona E colossolactona G, ergosterol, heliantriol F e velutina são candidatos potenciais para agentes anti-SAR-CoV-2. Esses compostos potenciais podem ser usados e desenvolvidos como uma medicina alternativa ou complementar para o tratamento com COVID-19. Além disso, o ergosterol é relatado como um agente antiinflamatório. Estes poderiam apoiar a ideia de ergosterol ser um composto útil para o tratamento da COVID-19 devido às suas atividades duplas (Rangsinth et al., 2021).

Presentemente, não existem inibidores eficazes contra o novo coronavírus, portanto, o desenvolvimento de inibidores baseados em proteínas para o vírus pode surgir como uma estratégia de pré-requisito para conter esta pandemia. As metodologias computacionais têm se tornado uma ferramenta essencial para programas de descoberta de medicamentos para a identificação de leads de otimização e formulação. Abordagens como ligantes ou técnicas estruturais baseadas em silico (docking molecular) são comumente usadas em muitos esforços de descoberta (Poochi et al., 2020).

Os métodos de docking envolvem uma função de pontuação de energia, contendo termos que descrevem as interações estéricas, eletrostática de ligações de hidrogênio e hidrofóbicas, que classificam os melhores modos de ligação (orientação e conformação) do ligante no sítio receptor. Na prática, essas técnicas foram desenvolvidas com o intuito de encontrar a melhor orientação e conformação de um ligante no sítio receptor. Para isso, os programas de docking são formados, essencialmente, por uma combinação de dois componentes: um algoritmo de busca (orientação e conformação) e uma função de pontuação (Lorenzo, 2016).

De acordo com este contexto o trabalho objetivou realizar revisão da literatura acerca das evidências científicas disponíveis sobre o potencial terapêutico que alguns compostos bioativos podem exercer sobre a infecção por Sars-Cov-2, a partir de testes realizados com as técnicas de docking molecular.

2. Metodologia

A revisão integrativa foi realizada a partir de buscas nos bancos de dados eletrônicos acerca de publicações de artigos originais escritos em inglês e português, entre os anos de 2019 a 2021. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Science Direct (Biblioteca virtual da Elsevier), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e BVS (Biblioteca Virtual em saúde), utilizando como descritores em saúde de acordo com a plataforma DeCS/MeSH as palavras: Compostos bioativos derivados de alimentos, replicação, SARS-CoV-2, in silico,

nos idiomas inglês e português, utilizando o termo “and” como operador booleano.

Além da utilização dos descritores, a seleção dos estudos ocorreu de acordo com os critérios de inclusão que foram: artigos originais completos publicados entre os anos de 2019 a 2021 nos idiomas inglês e português, com a presença dos referidos descritores. Foram excluídos todos os artigos que não corroboram com o objetivo da pesquisa após leitura dos resumos de cada estudo e aqueles que não se enquadraram nos critérios de inclusão. O processo de busca e seleção dos estudos está representado na Tabela 1.

Tabela 1. Busca e seleção dos estudos.

Busca utilizando descritores			
Base	Idioma	Descritores	Resultados
Pubmed	Português		0
	Inglês		303
Science direct	Português	Compostos bioativos, replicação, SARS-CoV-2, <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> .	0
	Inglês		111
BVS	Português		0
	Inglês		0
Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão			
Base	Idioma	Resultado	Total
Pubmed	Português	0	4
	Inglês	4	
Science direct	Português	0	2
	Inglês	2	
BVS	Português	0	0
	Inglês	0	

Fonte: Adaptado de Costa et al. (2021).

3. Resultados e Discussão

Após o processo de busca e seleção utilizando os critérios citados na metodologia, foram selecionados 6 artigos. Na Tabela 2 é possível visualizar os autores, metodologia e principais resultados relatados por cada estudo.

Tabela 2. Autores, metodologia e principais resultados dos estudos selecionados.

Estudo	Tipo de estudo	Metodologia	Resultados
Rakib et al., 2021.	<i>In silico</i>	<p>O docking molecular foi realizado usando AutoDock Vina em PyRx, versão 0.8, para verificar o modelo de ligação dos selenocompostos (compostos de selênio) com a proteína M pro do SARS-CoV-2.</p> <p>Junto com GC376 (medicamento antiviral de amplo espectro), a maioria dos selenocompostos selecionados interagiu com o modelo de proteína M pro do SARS-CoV-2. No entanto, apenas 49 mostraram uma afinidade maior para o receptor do que o controle, GC376.</p>	<p>Realizou-se uma análise de docking molecular e descobriu-se que vários dos selenocompostos selecionados mostraram afinidades de ligação potenciais para a enzima protease principal (M pro) do SARS-CoV-2, especialmente o composto ethaselen (49), que exibiu uma pontuação de docking de -6,7 kcal / mol em comparação com -6,5 kcal / pontuação mol para GC376. Cálculos de semelhança com drogas sugeriram que esses compostos são biologicamente ativos e possuem as características de candidatos ideais a drogas. Com base nos resultados de afinidade de ligação e semelhança com o medicamento, foram selecionados os 16 selenocompostos mais eficazes como candidatos a medicamentos anti-COVID-19 em potencial. As formulações foram: 3, 4, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 22, 26, 39, 44, 46, 47, 49.</p>
Bharadwaj et al., 2021.	<i>In silico</i>	<p>A análise de docking molecular foi realizada para testar a afinidade de compostos naturais selecionados com afinidade pelo sítio ativo da proteína M pro do SARS-CoV-2, afim de obter informações sobre o efeito da otimização da geometria e modo de inibição da protease pelos ligantes selecionados usando MTi AutoDock (programa de docking molecular) com configurações padrão.</p> <p>Um total de 653 compostos naturais foram identificados contra a protease M pro do SARS-CoV-2 no banco de dados NP-lib no servidor da web MTi-OpenScreen usando abordagem de triagem virtual.</p>	<p>Quatro compostos naturais foram destacados como potenciais agentes terapêuticos, sendo eles 2,3-Diidroamentoflavona, Podocarpusflavon-B, Rutina e Quercimeritrina 6''-OL arabinopiranosídeo.</p> <p>Cada composto exibiu energia de ligação substancial maior que -12 kcal / mol e ligações moleculares com resíduos essenciais, incluindo díade catalítica e resíduos de ligação de substrato, no sítio ativo da protease M pro do SARS-CoV-2.</p>
Thuy et al. 2020.	<i>In silico</i>	<p>A técnica de docking molecular foi utilizada para investigar as interações de ligantes no óleo essencial de alho com as proteínas ACE2 e PDB6LU7 (protease presente no SARSA-CoV-2). Os resultados de docking (isto é, docking score energy (DS), root-mean-square deviation (RMSD), distâncias e tipos de interações) indicam os efeitos inibitórios dos compostos do óleo essencial de alho</p>	<p>Os resultados mostram que 17 compostos organossulfurados, responsáveis por 99,4% dos teores do óleo essencial de alho, apresentam fortes interações com os aminoácidos da proteína ACE2 e a protease PDB6LU7 do SARS-CoV-2. Os principais constituintes do óleo essencial de alho foram dissulfeto de alil (28,4%), trissulfeto de alil (22,8%), dissulfeto de alil (E) -1-propenil (8,2%), trissulfeto de alil metil (6,7%) e tetrassulfeto de dialil (6,5 %). No entanto a atividade inibitória mais forte foi expressa pelo dissulfeto de alila e trissulfeto de alila, que respondem pelo maior teor no óleo essencial de alho (51,3%). Os resultados sugerem que o óleo essencial de alho é uma</p>

		nas duas proteínas.	valiosa fonte natural de antivírus, que contribui para prevenir a invasão do coronavírus no corpo humano.
Rangsinth et al., 2021.	<i>In silico</i>	Os estudos de docking molecular foram realizados usando o protocolo padrão nas ferramentas Autodock 1.5.6 (software AutoDock 4.2, The Scripps Research Institute, EUA). O protocolo de docking validado foi subsequentemente usado para a triagem in silico de compostos presentes em cogumelos com potencialidade como inibidores contra a protease principal do SARS-CoV-2. A inibição in silico da protease principal da SARS-CoV-2 é avaliada pela potencial afinidade de ligação dos compostos.	Um total de 36 compostos foram analisados e os resultados relatam os seguintes compostos com maior afinidade pelo sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2: colossolactona VIII exibiu a menor energia de ligação contra a protease SARS-CoV-2 (-10,55 kcal / mol) seguida por colossolactona E, colossolactona G, ergosterol, semicocliodiol A e heliantriol F (-10,10, -9,86, -9,49, -8,91 e -8,91 kcal / mol, respectivamente).
Messaoudi et al., 2021.	<i>In silico</i>	A análise de docking molecular foi feita usando AutoDock Tools 1.5.4, para avaliar a menor energia de ligação, entre os ligantes e as proteínas alvo (6lu7 e RBD da proteína S). Realizou-se uma abordagem de docking molecular para 18 moléculas dietéticas pertencentes à subclasse das antocianinas, como potenciais inibidores da protease principal e da glicoproteína de pico do SARS-CoV-2.	Das 18 moléculas analisadas a cianidina-3-arabinosídeo exibiu maior estabilidade de ligação e interação com o sítio ativo da proteína principal do SARS-CoV-2, exibindo pontuações de docking de -7,5 e -5,5 kcal / mol, com resíduos-chave no local de ligação da protease principal do coronavírus. No entanto, de acordo com o estudo de docking molecular, os três compostos, pelargonidina-3-glicosídeo, pelargonidina 3-ramnosídeo e cianidina-7-arabinosídeo também podem inibir a ligação do SARS-CoV-2 com o receptor da célula hospedeira ACE2.
Arora et al., 2020.	<i>In silico</i>	Estudo de simulação molecular in silico contra a protease 6YNQ do SARS-CoV-2. A avaliação computacional do docking de 21 ligantes flavonóides para a protease principal 6YNQ do SARS-CoV-2 foi realizada usando o software AutoDock Vina, e o docking comparativo foi realizado usando Swiss dock (http://www.swissdock.ch/), um servidor online que usa o software EADock DSS.	Um total de 21 flavonóides foram selecionados e avaliados, no entanto apenas 3 demonstraram resultados significativos, nos quais o flavonóide baicaleína demonstrou uma energia de ligação de - 7,9 kcal / mol, Fisetina apresentou uma energia de ligação de - 7,3 kcal / mol e por último a rutina demonstrou a maior energia de ligação (-8,7 kcal / mol) e uma interação perfeita com os sítios catalíticos. Os demais flavonóides apresentaram valores de energia de ligação variando de - 8,4 kcal / mol a - 5,6 kcal / mol, porém não estabeleceram ligações de o sítio catalítico da protease principal.

Fonte: Autores.

A inibição *in silico* da protease principal da SARS-CoV-2 é avaliada pela potencial afinidade de ligação dos compostos. A energia de ligação expressa a afinidade de ligação como energia livre de Gibbs, pela qual os compostos que exibem a energia de ligação negativa mais alta, são considerados melhores (Gibbs, 1973).

O docking molecular, embora muito eficaz, fornece poses estáticas de interações proteína-ligante. Na natureza, essas interações são altamente dinâmicas e limitam o uso de estudos de docking apenas à triagem preliminar, mas que fornece embasamento para o estudo mais aprofundado e direcionado de potenciais compostos terapêuticos (Singh et al., 2021).

Amplos dados clínicos mecanísticos mostraram que os metais e seus compostos desempenham papéis importantes nas funções imunológicas. Elementos traço, incluindo ferro (Fe), zinco (Zn), manganês (Mn) e cobre (Cu), regulam várias funções importantes e complementares, como a replicação do DNA, e esses metais operam como cofatores para várias enzimas e coenzimas. Recentemente, foi relatado que a ligação de cobalto-III inibia o sítio ativo do SARS-CoV-2. É importante ressaltar que os papéis biológicos desempenhados pelo selênio (Se) foram revelados quando foi descoberto que a glutatona peroxidase (GPx) continha se em seu sítio ativo. Estas afirmações são ratificadas pelos resultados obtidos no estudo de Rakib et al. (2021) utilizando técnicas de docking molecular, no qual o Se apresentou forte afinidade de ligação a protease principal M pro do SARS-CoV-2 (Gill & Walker, 2008; Kozak, Gray & Garza-López, 2020).

No estudo de Bharadwaj et al. (2021) foi relatado que os compostos 2,3-Diidroamentoflavona, isolado pela primeira vez de *Cycas revoluta* e Podocarpusflavon-B extraído da erva *Selaginella sinensis* (Selaginellaceae), dois bioflavonóides do tipo amentoflavona, possuem alta afinidade pelo sítio ativo da protease M Pro do Sars-Cov-2. Curiosamente, as amentoflavonas já são reconhecidas a muito tempo pela sua atividade antiviral contra os vírus influenza A e B, apresentando também atividades anti-herpes simplex (HSV) -1 e anti-HSV-2 moderadas (But et al., 2001).

Já os compostos Rutina e Quercimeritrina 6"-OL-arabinopiranosídeo também relatados no estudo de Bharadwaj et al. (2021) não foram documentados para qualquer atividade antiviral *in vitro*. Assim, os compostos potenciais selecionados devem ser submetidos a uma análise mais rigorosa para propriedades eletrônicas e interações intermoleculares dentro do sítio ativo da protease M pro do SARS-CoV-2.

O estudo de Thuy et al. (2020) propôs uma abordagem potencial para o uso de óleos essenciais naturais, em geral, e óleo essencial de alho, em particular, para combater a atual pandemia de SARS-CoV-2. Os compostos do óleo essencial de alho inibem a proteína ACE2, levando o vírus a perder o receptor do hospedeiro e atacando a proteína PDB6LU7 (protease presente no SARS-CoV-2) ao mesmo tempo. Isso evita a maturação das proteínas do vírus e a disseminação da infecção. A simulação de docking sugere que há alta afinidade entre o sítio de ligação ativo da maioria dos compostos ativos no óleo essencial de alho com a proteína ACE2 e a proteína PDB6LU7. Outros estudos realizados *in vivo* e os modelos de teste *in vitro* demonstram claramente o potencial antiviral do alho contra uma ampla gama de vírus, por exemplo, de Adenoviridae, Arteriviridae, Coronaviridae, Flaviviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Picornaviridae, Paramyxoviridae, Poxvirus, Família Rhabdoviridae e Retroviridae (Rouf et al., 2020).

No estudo de Rangsinth et al. (2021) compostos derivados de cogumelos foram analisados por meio técnicas *in silico*, analisando fatores como nível de afinidade com a protease principal do SAR-CoV-2 e toxicidade. O estudo revelou seis compostos encontrados em cogumelos, a saber, colossolactona VIII, colossolactona E colossolactona G, ergosterol, heliantriol F e semicloclodinol A como os melhores candidatos potenciais para agentes anti-SAR-CoV-2. Esses compostos potenciais podem ser usados e desenvolvidos como uma medicina alternativa ou complementar para o tratamento com COVID-19.

Seo & Choi (2021) ressaltam que os efeitos antivirais desempenhados pelos cogumelos são resultantes de diferentes compostos, entre eles, polissacarídeos, proteínas ligadoras de carboidratos, peptídeos, proteínas, enzimas, polifenóis, triterpenos, triterpenóides e vários outros compostos que exercem atividade antiviral contra vírus DNA e RNA. Seus alvos antivirais são principalmente os sítios de entrada do vírus, replicação do genoma viral, proteínas virais e proteínas celulares e modulação

imunológica influenciada, que foi avaliada por meio de estudos pré, simultâneos, co e pós-tratamento *in vitro* e *in vivo*. Os autores acrescentam que estes componentes derivados dos cogumelos em estudos anteriores trataram e aliviaram as doenças virais causadas pelo vírus herpes simplex, vírus influenza e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Alguns compostos de cogumelos que agem contra o HIV, vírus influenza A, e o vírus da hepatite C mostraram efeitos antivirais comparáveis aos dos medicamentos antivirais.

Messaoudi et al., 2021 avaliaram o potencial inibitório de 18 compostos pertencentes à subclasse das antocianinas e 4 moléculas apresentaram efeitos promissores, sendo elas, a cianidina-3-arabinosídeo, pelargonidina-3-glicosídeo, pelargonidina 3-ramnosídeo e cianidina-7-arabinosídeo, todas podem inibir a ligação do SARS-CoV2 com o receptor da célula hospedeira ACE2. Os autores ainda acrescentam que estas substâncias podem ser encontradas em alta concentrações em chokeberries negros, mirtilos, mirtilos, groselhas, rubus, groselhas pretas, enquanto pelargonidina-3-glucosídeo encontrado na framboesa e morango.

Outro estudo revelou que algumas plantas medicinais ricas em antocianinas, principalmente fageliana, gentiodelfina, cianodelfina e tecofilina, poderiam teoricamente ser utilizadas para tratar o surto de COVID-19. Os pesquisadores rastrearam a atividade de afinidade estrutural de 10 antocianinas como potenciais componentes antivirais. Descobriu-se que as antocianinas poliaciladas são melhores do que as antocianinas diaciladas e monoméricas que podem inibir a protease M pro do SARS-CoV-2 e em seguida, a replicação do vírus (Khalifa et al., 2020).

No estudo realizado por Arora et al. (2020) alguns antivirais conhecidos e outros flavonóides foram selecionados para alvejar a protease 6YNQ do SARS-CoV-2, e estudos de docking molecular foram realizados para avaliar seu efeito antiviral potencial. Os resultados encontrados apontam três flavonóides, rutina, baicaleína e fisetina, considerados inibidores potenciais da protease 6YNQ do SARS-CoV-2. Em estudo realizado por Owis et al (2020) onze flavonóis glicosídeos derivados da *Salvadora persica* foram avaliados também por técnicas de docking e relatou-se que todos os flavonóides estudados exibiram ligação significativa e estabilidade no local no sítio de ligação à protease principal M pro, com exceção do flavonoide isorhamnetina-3- O - β - D -glucopyranoside.

Estudos realizados com outras técnicas de acoplamento molecular demonstraram que o éster fenil-etílico do ácido cafeico (CAPE), substância encontrada no própolis, interage com a protease M pro (Kumar et al., 2020), enzima cisteína semelhante à 3-quimiotripsina, principal protease do SARS-COV-2 (Of the International, 2020). Em relação à ECA2, foi encontrado forte inibição, com melhores resultados relacionados aos componentes da própolis, catequinas e ácido p-cumárico (Oses et al., 2020). A própolis pode, ainda, melhorar a resposta imunológica, pelo aumento do número de anticorpos neutralizantes, ativação da fagocitose, aumento dos níveis de interferon-gama (IFN- γ) e número de linfócitos (Of the International, 2020).

Outras substâncias de origem alimentar também são visadas como potenciais agentes terapêuticos para a COVID-19. Os probióticos atuam como potenciadores imunológicos naturais, e exercem ação antiviral por interação direta, produção de metabólitos inibitórios antivirais e estimulação do sistema imunológico (Lakshmi, Viswanath & Sai gopal, 2013). Estudos demonstram que os probióticos podem causar a destruição do ácido nucleico viral e limitar sua replicação. Entretanto seu uso como terapia adjuvante para o tratamento de pacientes com COVID-19 requer mais estudos (Sundararaman et al., 2020).

4. Conclusão

Produtos naturais derivados de matrizes alimentares podem ser uma fonte valiosa de novos compostos bioativos para combater a pandemia da COVID-19. De acordo com os resultados relatados nesta revisão, vários compostos naturais, incluindo polifenóis e flavonóides, mostraram a capacidade de prevenir a replicação do SARS-CoV-2 por meio da inibição das principais proteases do vírus, para assim mitigar as consequências clínicas da infecção, de acordo com a técnica *in silico* utilizada.

Mais estudos devem ser realizados, ultrapassando os testes de simulação computacional para que se possa solidificar as evidências sugeridas e fomentar o uso de substâncias naturais derivadas de fontes alimentares para o combate a pandemia da COVID-19.

Referências

- Ahn, K. S., Sethi, G., Jain, A. K., Jaiswal, A. K., & Aggarwal, B. B. (2006). Genetic deletion of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 abrogates activation of nuclear factor- κ B, I κ B α kinase, c-Jun N-terminal kinase, Akt, p38, and p44/42 mitogen-activated protein kinases and potentiates apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 281(29), 19798-19808.
- Al-Zamely, H. A., & Al-Tamemi, Z. S. M. (2018). Role of hydroxytyrosol in ameliorating effects of high fat diet on male rats CNS. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(10), 2448-2453.
- Arora, S., Lohiya, G., Moharir, K., Shah, S., & Yende, S. (2020). Identification of Potential Flavonoid Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease 6YNQ: A Molecular Docking Study. *Digital Chinese Medicine*, 3(4), 239-248.
- Avasarala, S., Zhang, F., Liu, G., Wang, R., London, S. D., & London, L. (2013). Curcumin modulates the inflammatory response and inhibits subsequent fibrosis in a mouse model of viral-induced acute respiratory distress syndrome. *PloS one*, 8(2), e57285.
- Bharadwaj, S., Dubey, A., Yadava, U., Mishra, S. K., Kang, S. G., & Dwivedi, V. D. (2021). Exploration of natural compounds with anti-SARS-CoV-2 activity via inhibition of SARS-CoV-2 Mpro. *Briefings in bioinformatics*. 2(1), 23-28.
- But, P. P. H., Ooi, V. E. C., He, Y. H., Lee, S. H. S., Lee, S. F., & Lin, R. C. (2001). Antiviral amentoflavone from *Selaginella sinensis*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(3), 311-312.
- Chen, T. Y., Chen, D. Y., Wen, H. W., Ou, J. L., Chiou, S. S., Chen, J. M., ... & Hsu, W. L. (2013). Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PloS one*, 8(5), e62482.
- Christy, M. P., Uekusa, Y., Gerwick, L., & Gerwick, W. H. (2020). Natural Products with Potential to Treat RNA Virus Pathogens Including SARS-CoV-2. *Journal of natural products*. 10(39), 239-241.
- Costa, J. A da., Lima, D. de O., Moreira, IPM., Santos, BS., Barros, FR., Silva, TR., Barros, GM de., Gomes, ELV da S., Sousa, ARS., Fontinele, RRC., Veloso, FK de S., Cruz, R. de CM da., Sousa, A. de OL., Costa, DD de M., Macedo, MI de., Rocha, L. de B., Ramos, E. de C., Silva, CM da., Taveira, LC., & Anjos, NVB dos. (2021). Terapia nutricional para pacientes com Covid-19 em terapia intensiva: uma abordagem para estudos retrospectivos. *Research, Society and Development*, 10 (5), e24810514861.
- Dong, C., Ni, L., Ye, F., Chen, M. L., Feng, Y., Deng, Y. Q., ... & Chen, F. (2020). Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. *MedRxiv*. 8(39), 187-232.
- Gates, B. (2020). Responding to Covid-19—a once-in-a-century pandemic?. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1677-1679.
- Gibbs, J. W. (1873). A method of geometrical representation of the thermodynamic properties by means of surfaces. *Transactions of Connecticut Academy of Arts and Sciences*, 10(5), 382-404.
- Gill, H., & Walker, G. (2008). Selenium, immune function and resistance to viral infections. *Nutrition & dietetics*, 65(12), S41-S47.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.
- Huang, J., Tao, G., Liu, J., Cai, J., Huang, Z., & Chen, J. X. (2020). Current prevention of COVID-19: Natural products and herbal medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 11(7) 342-356.
- Kalligeros, M., Shehadeh, F., Mylona, E. K., Benitez, G., Beckwith, C. G., Chan, P. A., & Mylonakis, E. (2020). Association of obesity with disease severity among patients with coronavirus disease 2019. *Obesity*, 28(7), 1200-1204.
- Khalifa, I., Nawaz, A., Sobhy, R., Althwab, S. A., & Barakat, H. (2020). Polyacylated anthocyanins constructively network with catalytic dyad residues of 3CLpro of 2019-nCoV than monomeric anthocyanins: A structural-relationship activity study with 10 anthocyanins using in-silico approaches. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 100, 107690.
- Kozak, J. J., Gray, H. B., & Garza-López, R. A. (2020). Structural stability of the SARS-CoV-2 main protease: Can metal ions affect function?. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 211(54), 111179.
- Kumar, V., Dhanjal, J. K., Kaul, S. C., Wadhwa, R., & Sundar, D. (2020). Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2(3), 1-13.
- Lakshmi, B., Viswanath, B., & Sai Gopal, D. V. R. (2013). Probiotics as antiviral agents in shrimp aquaculture. *Journal of pathogens*, 13(3), 45-54.
- Lorenzo, V. P. (2016). Estudos in silico com alcaloides oriundos de produtos naturais. *Repositório Institucional da UFPB*, 1 (1), 39-41.
- Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1), 69-71.
- Mathew, D., & Hsu, W. L. (2018). Antiviral potential of curcumin. *Journal of functional foods*, 40(4), 692-699.

- McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., Pogosjans, S., Kay, M., Schwartz, N. G., ... & Duchin, J. S. (2020). Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2005-2011.
- Messaoudi, O., Gouzi, H., El-Hoshoudy, A. N., Benaceur, F., Patel, C., Goswami, D., ... & Bendahou, M. (2021). Berries anthocyanins as potential SARS-CoV-2 inhibitors targeting the viral attachment and replication; molecular docking simulation. *Egyptian Journal of Petroleum*, 30(1), 33-43.
- Muhseen, Z. T., Hameed, A. R., Al-Hasani, H. M., ul Qamar, M. T., & Li, G. (2020). Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: integrated computational approach. *Journal of molecular liquids*, 320(40), 114493.
- Navarro, S., Reddy, R., Lee, J., Warburton, D., & Driscoll, B. (2017). Inhaled resveratrol treatments slow ageing-related degenerative changes in mouse lung. *Thorax*, 72(5), 451-459.
- Of the International, C. S. G. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536.
- Osés, S. M., Marcos, P., Azofra, P., de Pablo, A., Fernández-Muñoz, M. Á., & Sancho, M. T. (2020). Phenolic profile, antioxidant capacities and enzymatic inhibitory activities of propolis from different geographical areas: Needs for analytical harmonization. *Antioxidants*, 9(1), 75.
- Owis, A. I., El-Hawary, M. S., El Amir, D., Aly, O. M., Abdelmohsen, U. R., & Kamel, M. S. (2020). Molecular docking reveals the potential of *Salvadora persica* flavonoids to inhibit COVID-19 virus main protease. *RSC Advances*, 10(33), 19570-19575.
- Owis, A. I., El-Hawary, M. S., El Amir, D., Aly, O. M., Abdelmohsen, U. R., & Kamel, M. S. (2020). Molecular docking reveals the potential of *Salvadora persica* flavonoids to inhibit COVID-19 virus main protease. *RSC Advances*, 10(33), 19570-19575.
- Peña-Sanhueza, D., Inostroza-Blancheteau, C., Ribera-Fonseca, A., & Reyes-Díaz, M. (2017). Anthocyanins in berries and their potential use in human health. *Superfood and Functional Food-The Development of Superfoods and Their Roles as Medicine*; Shiomi, N., Waisundara, V., Eds, 3(1), 155-172.
- Poochi, S. P., Easwaran, M., Balasubramanian, B., Anbuselvam, M., Meyyazhagan, A., Park, S., ... & Kaul, T. (2020). Employing bioactive compounds derived from *Ipomoea obscura* (L.) to evaluate potential inhibitor for SARS-CoV-2 main protease and ACE2 protein. *Food Frontiers*, 1(2), 168-179.
- Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in microbiology*, 10(5), 912.
- Puar, Y. R., Shanmugam, M. K., Fan, L., Arfuso, F., Sethi, G., & Tergaonkar, V. (2018). Evidence for the involvement of the master transcription factor NF- κ B in cancer initiation and progression. *Biomedicines*, 6(3), 82.
- Rakib, A., Nain, Z., Sami, S. A., Mahmud, S., Islam, A., Ahmed, S., ... & Simal-Gandara, J. (2021). A molecular modelling approach for identifying antiviral selenium-containing heterocyclic compounds that inhibit the main protease of SARS-CoV-2: An in silico investigation. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 1476-1498.
- Rangsinth, P., Sillapachaiyaporn, C., Nilkhet, S., Tencomnao, T., Ung, A. T., & Chuchawankul, S. (2021). Mushroom-derived bioactive compounds potentially serve as the inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: An in silico approach. *Journal of traditional and complementary medicine*, 11(2), 158-172.
- Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., ... & Sarker, S. D. (2020). Anti-viral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in Food Science & Technology*, 1(114), 219-234.
- Silva Antonio, A., Wiedemann, L. S. M., & Veiga-Junior, V. F. (2020). Natural products' role against COVID-19. *RSC Advances*, 10(39), 23379-23393.
- Seo, D. J., & Choi, C. (2021). Antiviral bioactive compounds of mushrooms and their antiviral mechanisms: a review. *Viruses*, 13(2), 350.
- Singh, R., Bhardwaj, V. K., Sharma, J., Purohit, R., & Kumar, S. (2021). In-silico evaluation of bioactive compounds from tea as potential SARS-CoV-2 nonstructural protein 16 inhibitors. *Journal of traditional and complementary medicine*, 368(6489), 409-412.
- Sundaraman, A., Ray, M., Ravindra, P. V., & Halami, P. M. (2020). Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Applied microbiology and biotechnology*, 3(1), 1-16.
- Suwanarach, N., Kumla, J., Sujarit, K., Pattananandecha, T., Saenjum, C., & Lumyong, S. (2020). Natural bioactive compounds from fungi as potential candidates for protease inhibitors and immunomodulators to apply for coronaviruses. *Molecules*, 25(8), 1800.
- Thuy, B. T. P., My, T. T. A., Hai, N. T. T., Hieu, L. T., Hoa, T. T., Thi Phuong Loan, H., ... & Nhung, N. T. A. (2020). Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. *ACS omega*, 5(14), 8312-8320.
- Visioli, F., Bellomo, G., & Galli, C. (1998). Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and biophysical research communications*, 247(1), 60-64.
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., ... & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., Abdul Kadir, H., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*, 3(6), 201-208.