

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA E BIOLOGIA
BACHARELADO EM QUÍMICA**

LUIZA PEREIRA TESKE

**ANÁLISE POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS
TEÓRICOS DA SIBUTRAMINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CURITIBA
2019**

LUIZA PEREIRA TESKE

**ANÁLISE POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS TEÓRICOS DA
SIBUTRAMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, do Curso Superior de Bacharelado em Química do Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBi – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná UTFPR, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Golart da Silva

**CURITIBA
2019**

LUIZA PEREIRA TESKE

**ANÁLISE POR SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS
TEÓRICOS DA SIBUTRAMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, campus Curitiba. Após deliberação, a banca examinadora composta pelos membros a seguir considerou o trabalho aprovado:

Prof. Dr. Marcos Brown Gonçalves
UTFPR-CT

Prof. Dr. Renan Borsoi Campos
UTFPR-CT

Prof. Dr. Jonas Golart da Silva (orientador)
UTFPR-CT

Prof. Dr. Luiz Marcos de Lira Faria
(coordenador de curso)

Curitiba, 09 de julho de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado e me fortalecido diante das adversidades.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Jonas Golart da Silva, por ter compartilhado comigo seus conhecimentos e por ter me orientado neste trabalho.

Aos meus pais e ao meu namorado, por terem me incentivado e apoiado, além de serem compreensivos e de terem me acolhido nos momentos difíceis, oferecendo conforto quando as dúvidas eram maiores que as certezas.

Agradeço também aos meus amigos por se fazerem presentes e por compartilharem das experiências e momentos vividos durante a graduação.

Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

RESUMO

TESKE, Luiza Pereira. Análise por simulação computacional de derivados teóricos da sibutramina. Trabalho de conclusão de curso. Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2019.

A química medicinal fundamenta-se em conhecimentos químicos e farmacológicos para planejar e desenvolver novas moléculas bioativas (fármacos) ou modificar outras já existentes, promovendo a inovação na terapêutica de doenças. Os fármacos produzem resposta terapêutica ao interagir com biomacromoléculas, apresentando atividade biológica relacionada com a sua estrutura molecular. No planejamento de fármacos a modelagem molecular é uma ferramenta *in silico* utilizada para o desenho estrutural e a otimização da geometria espacial de moléculas, permitindo a análise conformacional através dos estudos dos comprimentos, ângulos e diedros de ligações, além de representar graficamente algumas propriedades das moléculas, como o mapa de potencial eletrostático. A ancoragem molecular (*docking*) possibilita quantificar e qualificar as interações químicas entre um ligante (fármaco) e seu alvo (biomacromolécula), identificando os possíveis sítios de interação. A sibutramina é uma amina terciária pertencente à classe dos derivados cicloalquilaminas, possuindo como estrutura básica a ciclobutanometanamina com um centro estereogênico. Fármaco antiobesogênico derivado da anfetamina, a sibutramina apresenta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}, tendo como mecanismo de ação a inibição da recaptção da serotonina em neurônios pré-sinápticos. A manutenção dos níveis de serotonina em um estado normal acarreta na sensação de saciedade, motivo pelo qual a sibutramina atua na redução do apetite e é utilizada no tratamento da obesidade. No entanto, estudos mostram que o uso prolongado da sibutramina aumenta o risco de acidentes cardiovasculares, pela elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Os análogos estudados apresentaram menor energia livre de interação com o receptor 5-HT_{2c} do que a sibutramina. Dentre eles, o análogo 1 foi o qual apresentou a menor energia livre de ligação, possuindo maior afinidade pela biomacromolécula e podendo diminuir os efeitos adversos causados pelo fármaco.

Palavras-chave: Química Medicinal. Ancoragem Molecular. Sibutramina.

ABSTRACT

TESKE, Luiza Pereira. Analysis by computer simulation of theoretical derivatives of sibutramine. Completion of course work. Bachelor of Chemistry. Federal Technological University of Paraná. Curitiba, 2019.

Medicinal chemistry is based on chemical and pharmacological knowledge to design and develop new bioactive molecules (drugs) or modify existing ones, promoting innovation in the treatment of diseases. The drugs produce a therapeutic response when interacting with biomacromolecules, presenting biological activity related to its molecular structure. In drug planning, molecular modeling is an insilico tool used for the structural design and optimization of the spatial geometry of molecules, allowing conformational analysis through the length and bonding angle, in addition to graphically represent some properties of molecules, such as the map of electrostatic potential. The molecular docking allows to quantify and qualify the chemical interactions between a binder (drug) and its target (biomacromolecule), identifying the possible sites of interaction. Sibutramine is a tertiary amine belonging to the class of the cycloalkylamines derivatives, having as the basic structure the cyclobutanoethanamine with a stereogenic center. Anti-obesogenic drug derived from amphetamine, sibutramine has affinity for 5-HT_{2c} serotonergic receptors, having as mechanism of action the inhibition of the reuptake of serotonin in presynaptic neurons. The maintenance of serotonin levels in a normal state leads to a feeling of satiety, reason why sibutramine acts to reduce appetite and is used in the treatment of obesity. However, studies show that prolonged use of sibutramine increases the risk of cardiovascular accidents, by increased blood pressure and heart rate. The studied analogs presented lower free energy of bonding with the 5-HT_{2c} receptor than sibutramine. Among them, the analogue 1 was the one that presented the lowest free energy of binding, presenting greater affinity for the biomacromolecule and being able to reduce the adverse effects caused by the drug.

Keywords: Medicinal Chemistry. Molecular Docking. Sibutramine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura dos análogos teóricos propostos para análise por simulação computacional	12
Figura 2 - Estrutura molecular da sibutramina	19
Figura 3 - Estrutura molecular dos metabólitos 1 e 2 da sibutramina	20
Figura 4 - Estrutura cristalográfica do receptor 5-HT_{2c} extraída do PDB (código 6BQG). Em azul estão representados os sítios ativos da proteína	22
Figura 5 - Diagrama das etapas envolvidas na obtenção e análise dos resultados.....	23
Figura 6 - Grid Box criado para realização dos cálculos do AutoGrid.....	24
Figura 7 - Complexo 6, interação da sibutramina com o receptor biológico.....	27
Figura 8 - Representação 2D da interação da sibutramina com os aminoácidos da proteína	28
Figura 9 - Estrutura molecular do análogo 1	29
Figura 10 - Complexo formado entre o análogo 1 e o receptor biológico	29
Figura 11 - Representação 2D das interações do análogo 1 com a proteína	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estruturas dos análogos a sibutramina, com alteração da posição do átomo de cloro no anel benzênico nos compostos 1 e 2 e alteração do átomo de halogênio em posição <i>para</i> no anel benzênico nos compostos 3 e 4.....	21
Tabela 2. Resultados do <i>docking</i> da sibutramina com o receptor 5-HT _{2c}	26
Tabela 3. Melhor resultado do <i>docking</i> de cada análogo com o receptor 5-HT _{2c}	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Geral.....	11
2.2 Objetivo Específico	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 Planejamento racional de fármacos.....	13
3.2 Técnicas de simulação computacional.....	14
3.2.1 Modelagem Molecular	14
3.2.2 Ancoragem Molecular	15
3.3 Obesidade	17
3.4 Sibutramina	18
3.4.1 Farmacocinética	19
3.4.2 Farmacodinâmica	20
4 METODOLOGIA	21
4.1 Preparação dos ligantes e da proteína	23
4.2 Realização dos cálculos do AutoGrid	24
4.3 Realização do <i>docking</i> molecular	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1 Resultado do <i>docking</i> da sibutramina com o receptor 5-HT _{2c}	26
5.2 Resultado do <i>docking</i> dos análogos teóricos com o receptor 5-HT _{2c}	28
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O interesse por substâncias capazes de tratar doenças e seus sintomas faz parte da história da humanidade, sendo que, no princípio, essas substâncias com ação terapêutica eram obtidas na natureza.¹ A utilização de medicamentos naturais é antiga, porém, começaram a ser utilizados na forma pura apenas no século XIX.²

Um grande avanço da indústria farmacêutica se deu a partir da primeira síntese metódica e intencional realizada por Paul Erlich, pesquisador alemão e Prêmio Nobel de Medicina em 1908.³ Este pesquisador estabeleceu, o conceito de “bala mágica” introduzindo a ideia de que um fármaco deve agir especificamente sobre um receptor biológico.⁴

Os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de fármacos começaram a ser mais expressivos a partir da segunda guerra mundial, com o surgimento das grandes indústrias farmacêuticas na Europa e nos Estados Unidos que passaram a utilizar a química orgânica sintética na elaboração de fármacos.⁴ Entre as décadas de 50 e 80 foram realizadas inúmeras pesquisas de otimização de moléculas para o uso farmacológico. Foi neste período que houve avanços das técnicas computacionais e a criação do *Protein Data Bank*, uma base de dados que contém informações de estruturas tridimensionais de moléculas biológicas,⁵ possibilitando o planejamento racional de fármacos pela análise do complexo ligante-receptor.⁶

Atualmente, o desenvolvimento de fármacos é baseado nos conhecimentos de biologia molecular, ciências genômicas, tecnologias analíticas e sintéticas de caracterização estrutural e, também, de técnicas de simulação computacional e de análise estrutura-função.⁶

O processo de criação de novas substâncias candidatas a fármacos é complexo, de alto custo e dependente de avanços científicos e tecnológicos. Com o desenvolvimento de novas técnicas e equipamentos é possível melhorar a descrição da fisiopatologia de doenças e desenvolver fármacos mais eficientes.⁷ Além disso, a partir do planejamento e da modificação estrutural de fármacos é possível desenvolver novos tratamentos de doenças, obter melhoras do efeito terapêutico desejado e diminuir os efeitos adversos.⁸

Para o planejamento e o desenvolvimento de fármacos o uso de técnicas *in silico*, como a utilização das ferramentas de simulação computacional (modelagem e

ancoragem moleculares), é essencial para o entendimento das interações intermoleculares e de suas características.⁹

A modelagem molecular é utilizada para construção tridimensional das estruturas moleculares e para a otimização geométrica, permitindo a realização de análises conformacionais e a verificação de propriedades químicas e físicas específicas de uma molécula.¹⁰ Os ajustes conformacionais na estrutura molecular são realizados, pois ao se desenhar uma molécula candidata a fármaco, a estrutura desenhada normalmente não se encontra na conformação mais estável para interação com o receptor biológico.⁹

A ancoragem molecular ou *docking* possibilita quantificar e qualificar as interações químicas intermoleculares e a estrutura conformacional entre elas, sendo utilizada principalmente para o estudo das interações entre fármacos e biomacromoléculas, identificando os possíveis sítios de ancoramento, utilizando para tal o ranqueamento da energia livre dos possíveis complexos (ligante/receptor) formados.¹¹

No contexto farmacológico a obesidade é considerada, atualmente, uma das maiores enfermidades nutricionais do mundo e torna-se cada vez mais recorrente devido ao aumento no consumo de alimentos processados, os quais apresentam alto teor de lipídios e de carboidratos.¹² Esta condição clínica se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, causando grande impacto na saúde pública mundial, levando a graves alterações metabólicas e ao desenvolvimento de doenças como a resistência à insulina, diabetes tipo 2, intolerância à glicose, síndrome metabólica, hipertensão arterial, e apneia do sono,^{13,14} além de ocasionar problemas sociais e profissionais e a redução da expectativa de vida.¹⁵

O tratamento da obesidade é feito através da reeducação alimentar e da elevação do gasto energético pela prática de atividade física, porém, muitas vezes somente as mudanças no estilo de vida não são suficientes para se obter uma redução significativa de peso. Assim, é necessário o tratamento farmacoterapêutico ou cirúrgico. Contudo, o tratamento cirúrgico pode ocasionar complicações operatórias e desconfortos a longo prazo,¹⁶ sendo mais favorável o tratamento farmacoterapêutico.

Existem diferentes classes de fármacos utilizados no tratamento da obesidade, sendo uma delas a classe das anfetaminas. As anfetaminas foram inicialmente sintetizadas em 1887 na Alemanha, porém, somente em 1929 foi encontrada ação farmacológica para estas moléculas,¹⁷ que agem estimulando o sistema nervoso

central, além de atuarem sobre o sistema serotoninérgico,¹⁸ provocando aumento da sensação de saciedade e conseqüentemente a redução do apetite.¹⁹

A sibutramina (figura 2) é um fármaco pertencente a classe das anfetaminas utilizado na terapêutica da obesidade.²⁰ Atua inibindo a recaptação da serotonina pelos receptores 5-HT_{2c}, no sistema nervoso central, aumentando a sensação de saciedade, diminuindo a ingestão de alimentos e levando a perda de peso.²¹ É indicada no tratamento da obesidade juntamente com um processo de reeducação alimentar e aumento da prática de exercícios físicos. Este fármaco deve ser prescrito para pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m² ou em casos de sobrepeso em com algum fator agravante.²² A sibutramina pode ser administrada em doses de 10 ou 15 mg/dia, de acordo com a avaliação médica.²³

O uso da sibutramina apresenta vantagens como a maior redução do Índice de Massa Corporal (IMC),²⁴ diminuição da medida da circunferência abdominal e uma maior perda de peso em menor tempo, quando comparada a outros fármacos antiobesogênicos.²⁵ Porém, a terapêutica com sibutramina apresenta controvérsias, pois seus efeitos indesejáveis estão relacionados a riscos do sistema cardiovascular.²⁶

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar, por técnicas *insilico* de *docking* computacional o comportamento de análogos teóricos da sibutramina frente a capacidade de interação com o receptor 5HT_{2c} relacionados a terapêutica da obesidade.

2.2 Objetivos específicos

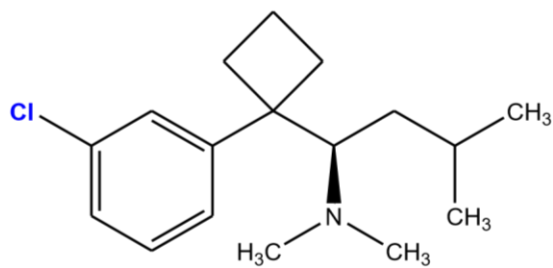
Avaliação da interação da sibutramina com o receptor 5-HT_{2c} através dos resultados da ancoragem molecular.

Modelagem molecular dos análogos com modificação da posição do átomo de halogênio original (Cloro) no anel benzênico na estrutura da sibutramina (figura 1).

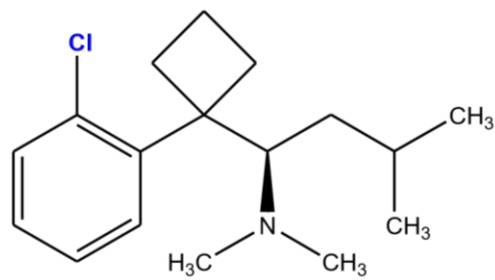
Modelagem molecular dos análogos com modificação do átomo de halogênio original (Cloro) por Flúor e Bromo, em posição *para*, no anel benzênico (figura 1).

Análise comparativa do *score* de interações dos análogos propostos com a biomacromolécula (receptor 5-HT_{2c}), através dos resultados oriundos da ancoragem molecular.

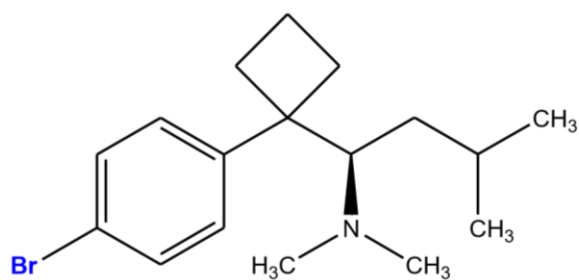
Figura 1 - Estrutura dos análogos teóricos propostos para análise por simulação computacional.



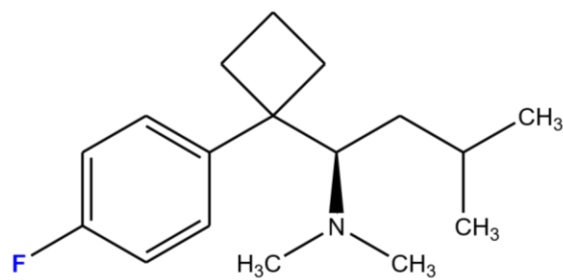
Análogo 1



Análogo 2



Análogo 3



Análogo 4

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Planejamento racional de fármacos

O planejamento racional de fármacos, embasado pela Química Medicinal, possibilita o desenvolvimento e otimização de fármacos-protótipos através do conhecimento prévio das interações entre um ligante e um alvo biológico.²⁷ O desenvolvimento racional de fármacos pode ser feito, de modo geral, de cinco maneiras:

- 1- Forma direta: quando se tem conhecimento da estrutura tridimensional do alvo biológico é possível desenvolver um fármaco baseando-se na complementariedade estrutural e na especificidade das interações entre o ligante e a biomacromolécula.²⁸
- 2- Forma indireta: quando não se sabe qual o alvo biológico ou a sua estrutura, o desenvolvimento é feito a partir de relações quantitativas e qualitativas entre estrutura química e atividade biológica, baseando-se em cálculos das propriedades moleculares.²⁸
- 3- Busca em base de dados: os grupos farmacofóricos dos compostos-protótipos são usados como entrada em bases de dados na busca por substâncias semelhantes.²⁸
- 4- Desenho tridimensional automatizado: a partir da estrutura tridimensional do sitio ativo do alvo biológico, são determinados fragmentos farmacofóricos com encaixe ideal.²⁸
- 5- Mimetismo molecular: uma molécula com ação farmacológica conhecida é utilizada como modelo para desenvolvimento de protótipos, os quais são gerados por modificações na estrutura da molécula com atividade biológica.²⁸

O planejamento racional de fármacos pode ser realizado através do uso de técnicas de simulação computacional, como as técnicas de modelagem e ancoragem moleculares.

3.2 Técnicas de simulação computacional

3.2.1 Modelagem Molecular

Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, IUPAC) a modelagem molecular é uma técnica de visualização gráfica, com representação tridimensional, utilizada para análise de estruturas químicas e suas propriedades moleculares.⁹ As moléculas, depois de desenhadas, passam por cálculos de minimização da energia potencial do sistema para otimizar a geometria da molécula, buscando a conformação mais favorável energeticamente através da determinação da menor energia potencial local. Isso se faz necessário, pois, ao propor a estrutura das moléculas algumas distorções ocorrem, como a formação desfavorável de ângulos e comprimentos de ligações levando a repulsões eletrostáticas e estéricas.⁹

A minimização de energia das moléculas é feita a partir de modelos matemáticos como a mecânica molecular (mecânica clássica), a mecânica quântica e os métodos estatísticos. O método de otimização da molécula deve ser escolhido tomando como base o tamanho da molécula, a disponibilidade de parâmetros e o recurso computacional disponível.⁹ Quando o sistema estudado é muito grande, como no caso de sistemas biológicos, a modelagem pode ser abordada pela mecânica molecular para descrever as interações entre os átomos.²⁹

A mecânica molecular desconsidera o movimento dos elétrons e calcula a energia do sistema apenas em função da posição dos átomos, realizando os cálculos em menor tempo.³⁰ Baseia-se na mecânica clássica para estudar as estruturas moleculares, considerando que as moléculas são compostas por um conjunto de esferas unidas por molas com constante de força característica.³¹

A mecânica molecular é utilizada para determinar a energia associada a cada conformação de uma molécula. Essa determinação é feita a partir das variações dos ângulos e comprimentos das ligações que fornecerão novas conformações com energias correspondentes, considerando também a rotação de ligações e o movimento de um átomo em relação a outro.⁹

3.2.2 Ancoragem Molecular

A ancoragem molecular (*docking*) é uma técnica computacional utilizada no estudo das interações entre moléculas, como o caso da interação fármaco-receptor, através de análises de campos de força originado por interações eletrostáticas, eletrodinâmicas e estéricas, considerando também as interações com solventes e os graus de liberdade das moléculas.³² Através da utilização desta técnica é possível estimar a energia livre de ligação não-covalente entre uma proteína e um ligante, sem a necessidade de sintetizar os compostos previamente.³³ O *docking* molecular possibilita encontrar estruturas ligante-receptor estáveis, através da análise dos modos de interação e considerando a flexibilidade conformacional do ligante e a complementariedade da forma molecular para ocorrer o ancoramento.³⁴

O campo de força é utilizado para calcular a energia e a geometria da molécula resultante da soma de todas as forças de interação, possibilitando uma previsão do complexo ligante-receptor formado. Os campos de forças podem ser do tipo AMBER (utilizado para macromoléculas biológicas), CHARMM (utilizado em dinâmica molecular) e CVFF (utilizado para prever estruturas e energias de ligação de compostos orgânicos).³⁵

A ancoragem ocorre através de duas etapas: a predição de conformações e orientações dos ligantes nos sítios de ligação dos biorreceptores (*docking*) e a determinação dos valores de energia de interação dos complexos ligante-receptor formados (*scoring*).³⁶ Assim, o *docking* molecular é composto basicamente por um algoritmo de busca e uma função de *score*.³⁷

Os algoritmos de busca fazem a varredura do espaço buscando as conformações dos possíveis complexos formados entre o ligante e o receptor.³⁷ Dentre os utilizados para o planejamento de fármacos, pode-se citar o algoritmo genético Lamarckiano. Esse algoritmo se baseia no princípio de evolução natural das espécies proposto por Darwin, assim, analogamente, cada indivíduo representaria uma determinada posição do ligante no receptor e o indivíduo adaptado corresponderia à melhor conformação do ligante.³⁸ Além disso, cada conformação do ligante é considerada um cromossomo, constituído por genes que são os graus de liberdade da molécula, que pode sofrer mutação para gerar novos indivíduos, ou seja, novas conformações do ligante.³⁹

Primeiramente as diversas conformações do ligante são posicionadas aleatoriamente no espaço e posteriormente são agrupadas de acordo com suas similaridades.³⁸ A determinação das conformações mais favoráveis é feita através avaliação da energia intramolecular do ligante e da energia intermolecular do complexo ligante-receptor formado.³⁹

Com base nessas energias é feito o ranqueamento das conformações e aquelas com melhor classificação são submetidas a processos de recombinação. Ao final do processo, as conformações semelhantes são agrupadas e a diferença entre elas é medida pelo valor do RMSD (Root Mean Square Deviation), ou seja, Desvio Quadrático Médio das Distâncias.⁴⁰ Assim é possível determinar qual conformação apresentará maior potencial de atividade biológica.³⁸

As funções de pontuação (*score*) são baseadas em campos de força (*force field*) para determinar a estabilidade da ligação entre o ligante e o receptor. Esta estabilidade é medida através da intensidade das energias das forças intermoleculares envolvidas na formação do complexo ligante-receptor. Desta forma, quanto menor a energia (mais negativa) maior será a estabilidade do complexo ligante-receptor.⁴¹ Estas forças intermoleculares são fracas quando comparadas as ligações covalentes intramoleculares, assim, as ligações que formam o complexo são, normalmente, reversíveis. Portanto, a quantidade e o tipo das interações influenciam diretamente na estabilidade do complexo formado.⁴²

As análises de ancoragem molecular resultam em valores de função de desempenho do ancoramento (E_{score}), definido pela Equação 1, que são utilizados para classificar as interações favoráveis e desfavoráveis. Essa classificação é feita de acordo com os valores de energia livre e considerando as energias das interações ligante-proteína (E_{inter}) e a energia interna do ligante (E_{intra}). Essa equação é utilizada para sobrepor uma molécula flexível (ligante) em uma rígida (receptor).^{43,44,45}

$$E_{\text{score}} = E_{\text{inter}} + E_{\text{intra}}$$

Equação 1

3.3 Obesidade

A obesidade é uma condição clínica caracterizada pelo acúmulo anormal de gorduras no tecido adiposo, que pode ser causado por alterações endócrinas, comportamentais, neurofisiológicas, nutricionais e genéticas.⁴⁷

Diversos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da obesidade, porém, o estilo de vida sedentário e uma dieta hipercalórica com consumo exagerado de carboidratos e gorduras, prática comum entre as pessoas atualmente, tem contribuído para a elevação do número de pessoas com obesidade.⁴⁸ Estima-se que 98% dos casos de obesidade estejam relacionados com o desequilíbrio entre ingestão e gasto energético.⁴⁹

Pesquisas realizadas nos Estados Unidos comprovam a tendência do consumo exagerado de carboidratos e gorduras. Nestes estudos verificou-se que nos últimos 100 anos houve uma elevação de 67% no consumo de gorduras e de 64% no consumo de açúcares. Já o consumo de verduras e legumes teve uma redução de 26% e o consumo de fibras diminuiu em 18%.⁵⁰ Estima-se que mais de 1 bilhão de adultos apresentam sobrepeso, sendo que desses, mais de 671 milhões são clinicamente obesos.⁵¹

Os valores para determinar se uma pessoa está obesa são estipulados pelo valor do IMC (índice de massa corporal), medida expressa pela divisão da massa corporal (em kg) pelo quadrado da altura (em m²). Valores entre 25 e 29,9 indicam sobrepeso, de 30 a 35, obesidade e superiores a 35, obesidade grave.⁵²

A obesidade está relacionada com um desequilíbrio das funções de balanço energético corporal, ou seja, relação entre consumo de calorias e gasto energético, que são controladas pelo hipotálamo.⁵³

No hipotálamo se encontram duas áreas que atuam na regulação da ingestão de alimentos: os centros da fome e da saciedade.⁵⁴ A fome é caracterizada como o desejo de se alimentar ocasionado por contrações rítmicas no estômago. A saciedade é a sensação de plenitude gerada quando as reservas nutricionais do organismo (glicogênio e lipídeos) estão completas.⁵⁵

Alterações na dieta e no estilo de vida contribuem para o tratamento da obesidade, porém, muitas vezes se faz necessário o uso de fármacos para se obter um tratamento mais eficaz.

3.4 Sibutramina

A sibutramina atua inibindo a recaptação da serotonina, um neurotransmissor produzido a partir do aminoácido triptofano,⁵⁶ pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c} no sistema nervoso, aumentando a sensação de saciedade.⁵⁷

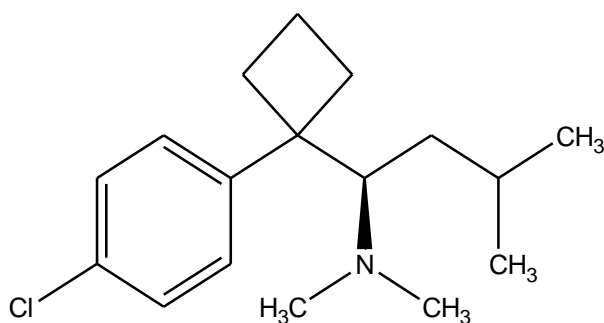
Este fármaco foi desenvolvido no final da década de 80, inicialmente para ser utilizada como fármaco antidepressivo, porém durante a realização dos testes os efeitos esperados não foram satisfatórios. Contudo, observou-se nos ensaios clínicos que o consumo da sibutramina acarretava em redução de peso. Com esta nova aplicação, de redução de apetite, a sibutramina passou a ser comercializada na Alemanha e nos Estados Unidos com o nome Meridia® e em 1999 recebeu o nome de Reductil®.⁵⁸

Em 2010 a sibutramina foi suspensa pela EMEA (*European Medicines Agency*) e pela FDA (*Food and Drug Administration*), agências reguladoras federais da Europa e dos Estados Unidos, respectivamente, por aumentar os riscos de problemas no sistema cardiovascular.²² A suspensão do uso da sibutramina foi baseada no estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*), realizado para avaliar o efeito a longo prazo do uso da sibutramina, que obteve como resultado uma elevação de 16% de riscos cardiovasculares no grupo que utilizou a sibutramina em relação ao grupo placebo,⁵⁹ apresentando uma diferença na perda de peso de apenas 2,5%.⁶⁰ O uso da sibutramina pode causar variações de pressão arterial de 1 a 3 mmHg e aumentos na frequência cardíaca em cerca de 4 batimentos por minuto.⁶¹

No Brasil, a venda da sibutramina é permitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mesmo com a ocorrência de casos de aumento da pressão arterial e arritmia cardíaca derivadas da terapêutica com a sibutramina.²²

A sibutramina (figura 2) é um fármaco comercializado na forma de mistura racêmica dos enantiômeros (+) e (-) do cloridrato de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil) ciclobutanometanamina monoidratado, porém, é a forma R que apresenta resposta terapêutica significativa.⁶² Apresenta solubilidade em água de 2,9 mg·mL⁻¹ em pH 5,2, coeficiente de separação em octanol-água de 30,9 em pH 5 e peso molecular de 279,86 Da.^{63,64}

Figura 2 - Estrutura molecular da sibutramina



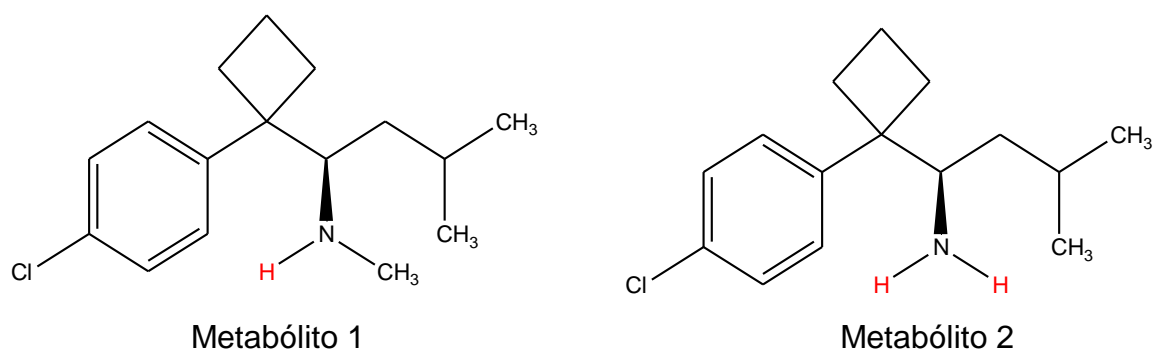
Cada grupo químico funcional na estrutura da sibutramina apresenta uma contribuição para a atividade farmacológica. A N-dimetilação tem como função a ação anorexígena.⁶⁵ A isobutila contribui para o aumento do tempo de meia-vida. A ciclobutila proporciona a proteção metabólica da sibutramina criando um impedimento estérico, que dificulta a atuação da enzima monoamino oxidase e assim, favorece a formação dos metabólitos da sibutramina (figura3).⁶⁶ O cloro na posição *para* no anel benzênico promove um aumento da lipofilicidade, favorecendo a passagem da molécula pela barreira hematoencefálica e assim, a atuação da sibutramina sobre o sistema nervoso central.

3.4.1 Farmacocinética

Por via oral, a sibutramina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e atinge a máxima concentração plasmática em 1,2 horas, ligando-se com cerca de 97% de afinidade às proteínas plasmáticas, como a albumina e a creatina, sendo amplamente distribuída nos tecidos.⁶⁷ A biotransformação ocorre por ação hepática através das enzimas do citocromo P450, principalmente pela ação da CYP_{3A4}.⁶⁸ Os metabólitos da sibutramina apresentam afinidade de 94% às proteínas plasmáticas e atingem a máxima concentração plasmática em 3 horas.⁶⁷ O tempo de meia vida para a sibutramina é de 1,1 horas e de seus metabólitos M₁ e M₂ é de 14 e 16 horas, respectivamente.⁶⁹ Os metabólitos da sibutramina são hidroxilados e conjugados se tornando inativos, sendo excretados pela via renal.⁶⁵

A sibutramina passa pelo processo de metabolização, formando dois metabólitos (figura 3). Primeiramente, o Metabólito 1 é gerado pela desmetilação do átomo de nitrogênio, formando uma amina secundária (N-monodesmetilsibutramina). Depois, a molécula passa por outra desmetilação, neste mesmo átomo, formando o Metabólito 2, que é uma amina primária (N-didesmetilsibutramina). Esses metabólitos apresentam pouca atividade biológica na terapêutica da obesidade.⁶⁹

Figura 3 - Estrutura molecular dos metabólitos 1 e 2 da sibutramina



É recomendado que a sibutramina seja administrada em jejum, pois ao ser ingerida com outros alimentos há uma redução no tempo para atingir a máxima concentração plasmática e uma redução de 30% na concentração plasmática dos metabólitos, tornando o fármaco menos eficiente.^{65, 70}

3.4.2 Farmacodinâmica

A regulação da ingestão de alimentos e do gasto energético ocorre no hipotálamo, sistema nervoso central, através dos neurotransmissores noradrenalina, serotonina e dopamina.⁶⁹

Os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} são proteínas presentes na membrana plasmática das terminações neuronais, ao serem ativados pela serotonina desencadeiam cascatas de sinalização e resultam na indução do apetite.⁷¹ Assim, a sibutramina age como um agonista destes receptores impedindo a recaptação de serotonina. Essa inibição provoca um aumento na concentração de serotonina na fenda sináptica, prolongando o tempo de sensação de saciedade.⁷¹

4 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Química Medicinal (LaQMed) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), campus Curitiba – sede Ecoville. Foram feitas análises na estrutura molecular da sibutramina e então, foi proposto modificações das posições do átomo de cloro no anel benzênico, mudando da posição *para* para as posições *orto* e *meta*, e do átomo de halogênio em posição *para* no anel benzênico, trocando o átomo de cloro pelos átomos de bromo e flúor, originando os análogos da sibutramina (Tabela 1).

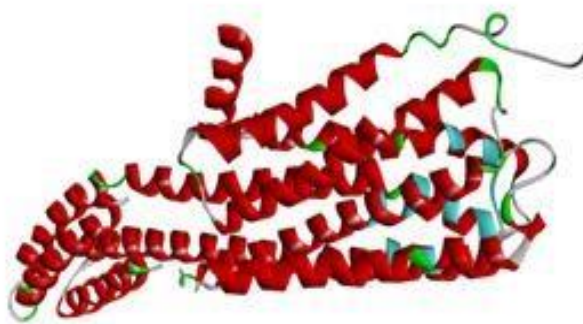
Tabela 1. Estruturas dos análogos a sibutramina, com alteração da posição do átomo de cloro no anel benzênico nos compostos 1 e 2 e alteração do átomo de halogênio em posição *para* no anel benzênico nos compostos 3 e 4.

Análogo	Estrutura
1	
2	
3	
4	

Estes análogos propostos (ligantes), foram modelados computacionalmente utilizando o programa Discovery Studio, versão 2017 R2. Além dos ligantes representados na Tabela 1, também foi realizada a modelagem e ancoramento molecular com a sibutramina, para comparação das energias e formas de interação com a proteína.

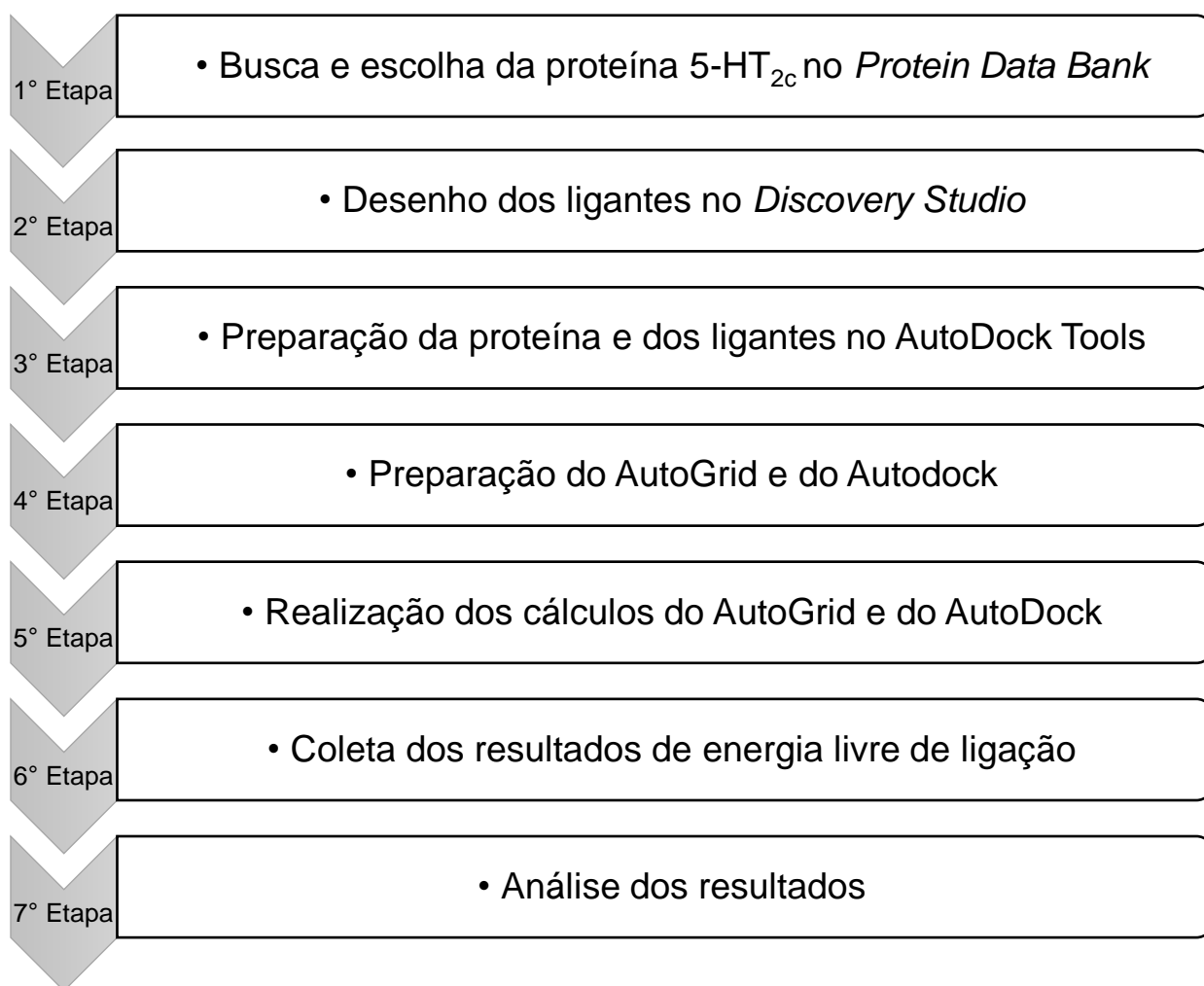
A proteína alvo escolhida foi o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c} e a estrutura cristalográfica desta proteína, no formato PDB, foi obtida na base de dados *Protein Data Bank* (PDB – código 6BQG), estando representada na figura 4. O *docking* molecular foi realizado utilizando o programa AutoDock Tools versão 4.2., que é de livre acesso.

Figura 4 - Estrutura cristalográfica do receptor 5HT_{2c} extraída do PDB (código 6BQG).
Em azul estão representados os sítios ativos da proteína.



De forma geral, foram realizadas 7 etapas para obtenção dos resultados, conforme apresentado na figura 5.

Figura 5. Diagrama das etapas envolvidas na obtenção e análise dos resultados.



4.1 Preparação dos ligantes e da proteína

Antes da realização do *docking* molecular foi preciso preparar as estruturas dos ligantes, modeladas anteriormente, adicionando-se hidrogênios polares e cargas Gasteiner.

Na preparação da proteína, foram removidas as moléculas de água, adicionados hidrogênios polares e cargas Kollman.

A adição das cargas se faz necessária para realização dos cálculos de potenciais eletrostáticos durante a realização do *docking*.

Depois de feitas as modificações nas estruturas, geraram-se os arquivos da proteína e do ligante com a extensão “pdbqt”, que é o formato necessário para os

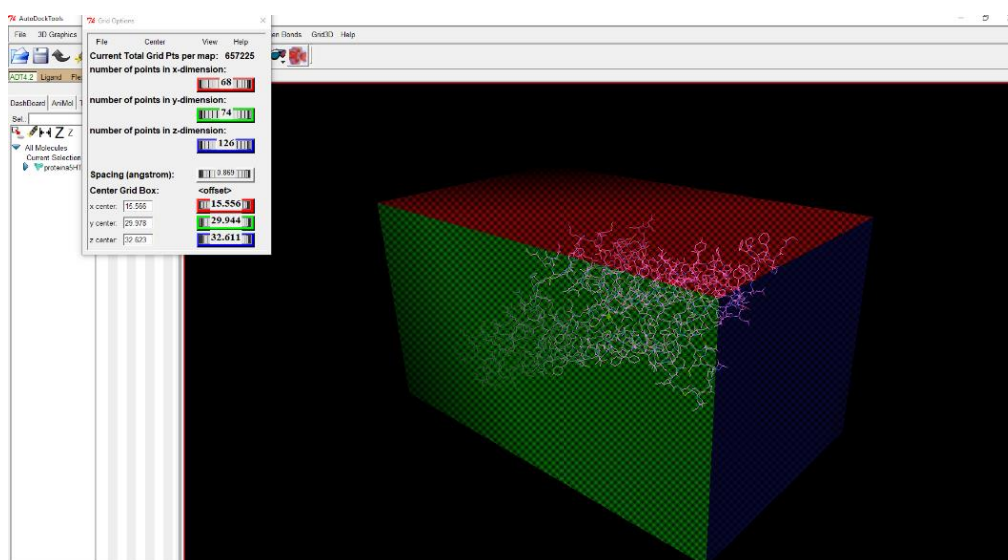
cálculos do AutoGrid e para a realização do *docking*. Esta extensão contém as informações das coordenadas espaciais dos átomos, as cargas e os pontos de torção das estruturas moleculares.

4.2 Realização dos cálculos do AutoGrid

É necessário executar o cálculo dos mapas de grade de energia (*grid*), através do programa AutoGrid do AutoDock Tools, para cada átomo presente nos ligantes que irão interagir com os átomos do receptor.

Os arquivos “pdbqt” foram utilizados para criação do *grid*, ou seja, do espaço tridimensional dentro do qual o ligante tentará se ligar a uma região da proteína. O *grid* foi definido para englobar a estrutura completa da proteína, sendo criado a partir de valores para as coordenadas x, y e z na opção Grid Box (Figura 6). O *grid* criado foi salvo na extensão “gpf”. Devido ao tamanho da proteína o *grid* poderia ser dividido em 3 partes, para possibilitar uma melhor determinação dos locais de interação do ligante com o receptor, porém, o *grid* realizado no trabalho resultou em uma interação interna do ligante no receptor, demonstrando ser uma interação apropriada.

Figura 6 - Grid Box criado para realização dos cálculos do AutoGrid.



4.3 Realização do *docking* molecular

Para realização do *docking* molecular determinou-se uma diferença de RMSD de até 2Å. A partir desse parâmetro as conformações resultantes, com energia mais favorável, foram agrupadas. Durante a busca pelas melhores conformações utilizou-se o *docking* parcialmente flexível, no qual a proteína foi mantida rígida e o ligante flexível.⁷² Para a determinação das melhores conformações de cada ligante foi escolhido como algoritmo de busca o algoritmo genético Lamarckiano, o qual apresenta os melhores resultados na busca do mínimo global para estruturas biológicas.⁷³ Os parâmetros de *docking* definidos foram salvos na extensão “dpf”. O *docking* foi realizado considerando 10 poses, assim, para um aumento na precisão dos cálculos, sugere-se a realização da ancoragem molecular com 250 poses para uma melhor análise populacional dos dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos resultados da ancoragem molecular, foram obtidos os valores de energia livre de ligação entre o ligante e a proteína. Estes valores de energia foram ordenados em um *score* para determinação do melhor complexo formado.

5.1 Resultado do *docking* da sibutramina com o receptor 5-HT_{2c}

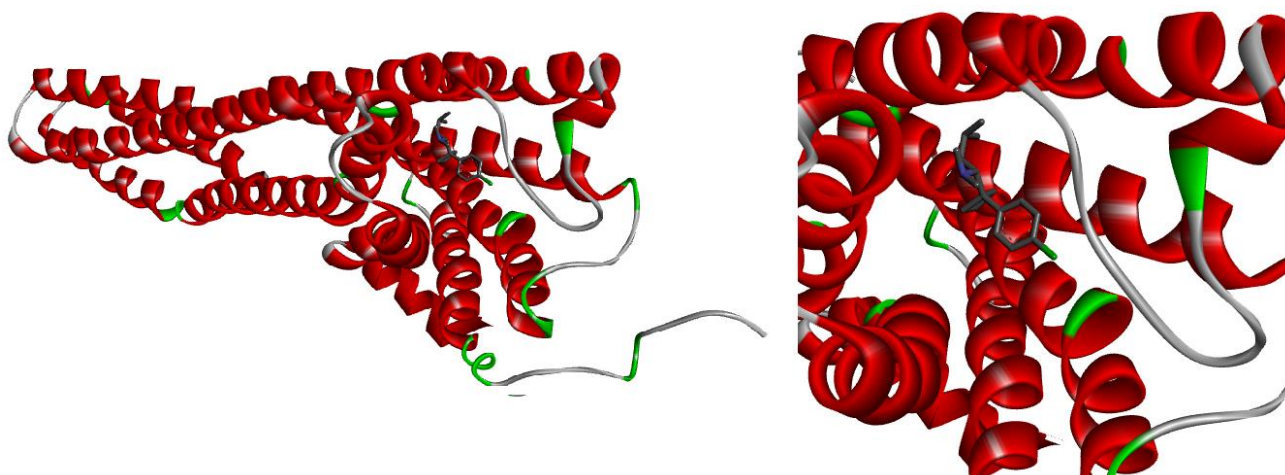
Foi realizado o *docking* molecular da sibutramina com o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c}, resultando em 8 complexos formados, que estão listados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados do *docking* da sibutramina com o receptor 5-HT_{2c}

COMPLEXO	ENERGIA LIVRE DE LIGAÇÃO (kcal mol ⁻¹)	CONSTANTE DE INIBIÇÃO Ki (μM)
1	- 4,71	354,19
2	-5,33	124,60
3	-3,51	6.660
4	-3,85	1.500
5	-5,85	51,87
6	-6,22	27,40
7	-4,83	286,01
8	-5,06	196,24

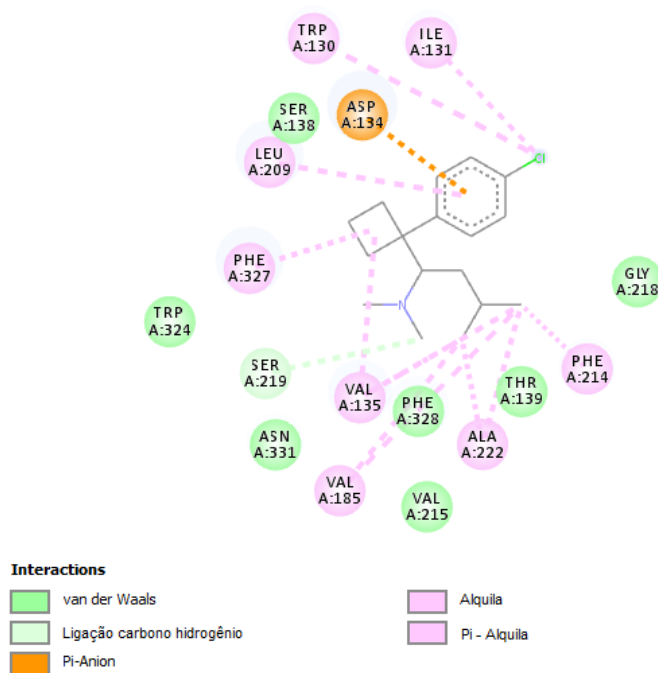
De acordo com os dados obtidos (tabela 2), o complexo 6 foi o que apresentou a menor energia de ligação e a menor constante de inibição dentre todos os complexos formados entre a sibutramina e o receptor. Assim, esse complexo é o mais provável de ser formado, pois quanto menor a energia livre de ligação mais favorecida é a interação e quanto menor a constante de inibição maior a afinidade do ligante pelo receptor. Assim, o complexo 6, apresentado na figura 7, foi tomado como base para comparação com os resultados obtidos para os complexos formados pelos ligantes análogos à sibutramina.

Figura 7 - Complexo 6, interação da sibutramina com o receptor biológico.



A sibutramina se liga à proteína através de interações com os aminoácidos, conforme apresentado na figura 8. As interações da sibutramina com o receptor são não covalentes e fracas. A maioria dessas interações intermoleculares estão relacionadas à grupamento alquila, as quais podem estar relacionadas a um possível efeito de hiperconjugação, e às interações de van der Waals, que acontece devido à presença, na estrutura molecular dos aminoácidos, de átomos eletronegativos (oxigênio e nitrogênio) que podem favorecer a formação de dipolos induzidos. A interação dos elétrons π do anel benzênico com o resíduo do aminoácido aspartato (ASP A:134) pode ocorrer devido ao caráter ácido do aspartato em pH fisiológico que possibilita o recebimento de um par de elétrons.⁷⁴

Figura 8 - Representação 2D da interação da sibutramina com os aminoácidos da proteína.



5.2 Resultado do *docking* dos análogos teóricos com o receptor 5-HT_{2c}

Foi realizado o *docking* molecular de cada análogo proposto com o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c}, resultando em 8 complexos para cada análogo estudado, os quais foram organizados em um *score*. O melhor resultado de *score* para cada análogo está apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Melhor resultado do *docking* de cada análogo com o receptor 5-HT_{2c}

ANÁLOGO	ENERGIA LIVRE DE LIGAÇÃO (kcal mol ⁻¹)	CONSTANTE DE INIBIÇÃO Ki (μM)
1	-7,33	4,25
2	-7,30	4,46
3	-7,23	5,04
4	-6,83	9,78

De acordo com os resultados apresentados na tabela 3, o análogo 1 (figura 9) foi a estrutura molecular que apresentou interação mais favorável com o receptor 5-HT_{2c}, tendo a menor energia livre de ligação, com valor de $-7,33 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, e o menor valor para a constante de inibição. Esta interação mostrou-se mais favorável do que a ligação da sibutramina com o receptor, que tem como menor energia de interação $-6,22 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (tabela 2). Assim, o complexo formado entre análogo 1 e a proteína 5HT_{2c} (figura 10) teve uma diminuição na energia livre de $1,11 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, podendo apresentar melhora na atividade biológica e maior afinidade pelo receptor, conforme demonstram os valores obtidos.

O análogo 2 apresenta energia livre de ligação com valor próximo ao do análogo 1 (tabela 3), demonstrando que o átomo de cloro nas posições meta e orto no anel benzênico apresentam interação similar com o receptor.

Figura 9 - Estrutura molecular tridimensional do análogo 1.

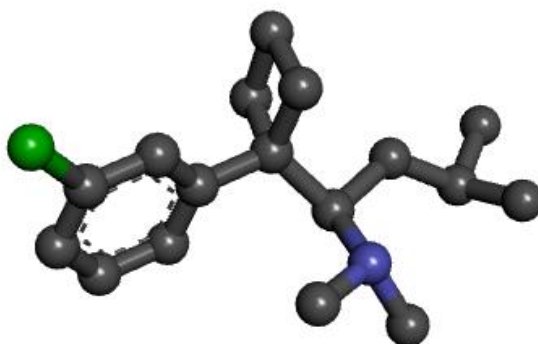
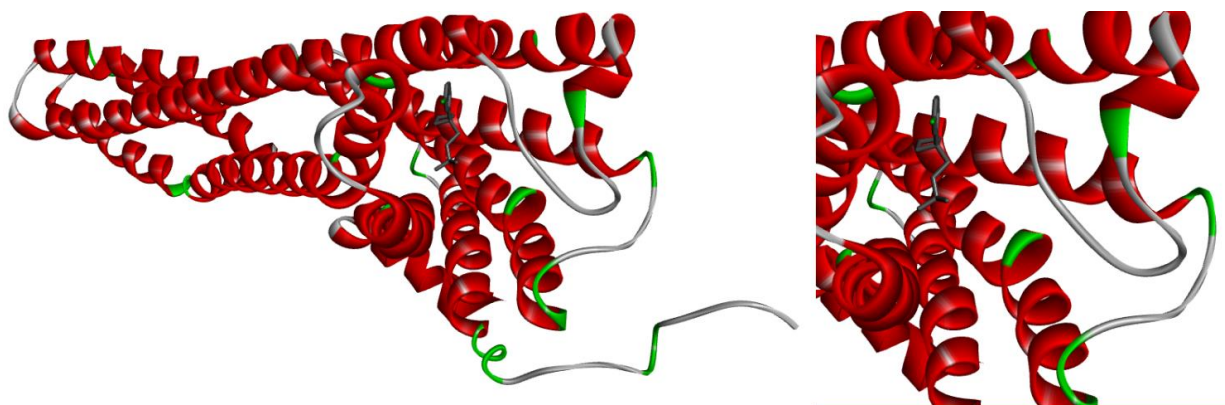
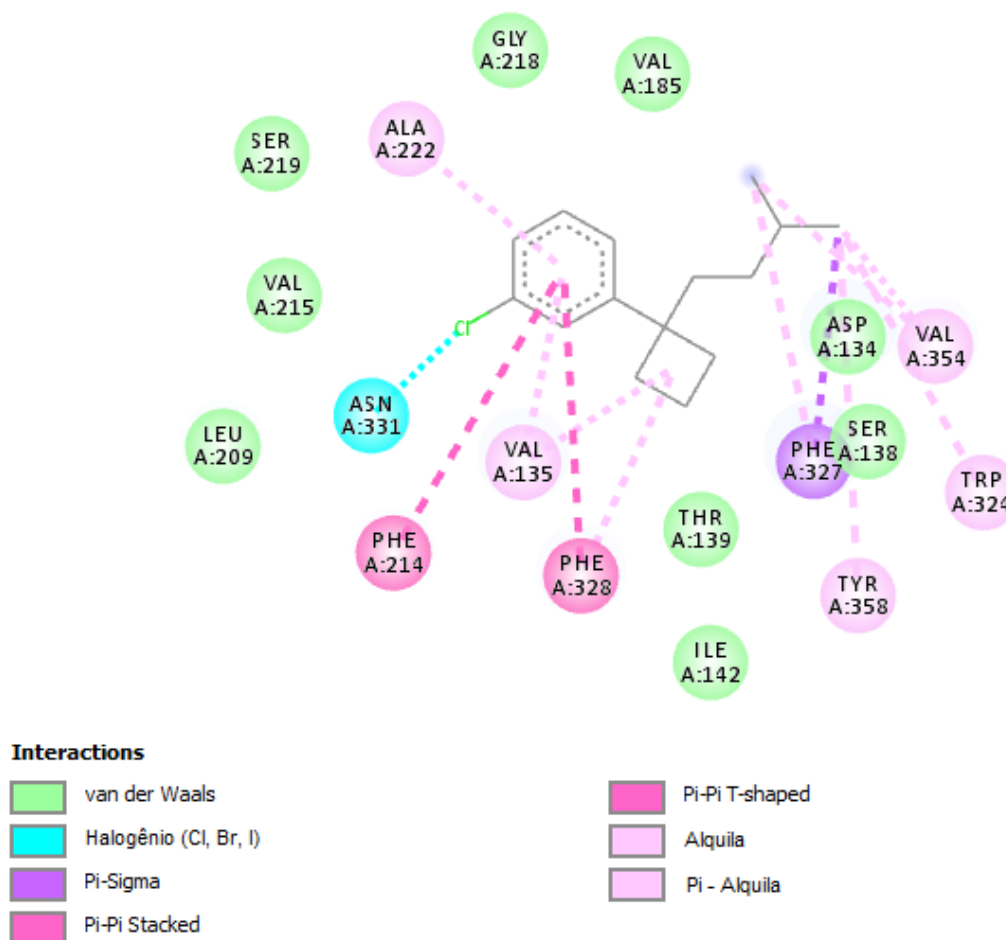


Figura 10 - Complexo formado entre o análogo 1 e o receptor biológico.



Conforme apresentado na figura 11, o análogo 1 possui uma maior diversidade de interações intermoleculares com o receptor 5-HT_{2c} do que a sibutramina, fato que pode estar relacionado com a diminuição da energia livre intermolecular do complexo formado. Além das interações alquila e de van der Waals, que também ocorrem na interação da sibutramina com o receptor, o análogo 1 interage com o receptor através de interações Pi-Pi-Stacking e Pi-Pi T-shaped entre o anel benzênico do ligante e os resíduos de fenilalanina (PHE A:214 e PHE A: 328), e interação de halogênio que ocorre pela polarização da ligação carbono-halogênio com a formação de uma região de potencial eletrostático positivo na superfície de átomo de halogênio do lado oposto do eixo da ligação carbono-halogênio. Estas interações são mais estáveis e, conseqüentemente, levam a diminuição da energia de interação intermolecular do complexo formado.⁷⁴

Figura 11 - Representação 2D das interações do análogo 1 com a proteína.



6 CONCLUSÃO

As energias de interação intermolecular entre os análogos sugeridos e o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c}, foram estudadas neste trabalho através de análises *insilico* utilizando o estudo de *docking* molecular. As modificações estruturais propostas visavam o melhoramento das propriedades do fármaco e a diminuição dos efeitos adversos. Todos os análogos propostos apresentaram menores valores de energia de interação com o receptor do que a sibutramina. Dentre eles, o complexo formado com o análogo 1 foi o que obteve o menor valor de energia de ligação indicando que, teoricamente, apresentaria melhor atividade biológica e, possivelmente, menos efeitos adversos.

Porém, essa diminuição de energia é pequena, indicando que as alterações propostas não contribuíram para um melhoramento efetivo da atividade biológica do fármaco. Isto pode estar relacionado ao fato de que os grupos modificados são grupos auxofóricos.

Neste sentido, novos estudos podem ser realizados em busca de alterações que produzam diminuição expressiva da energia de interação da sibutramina com o receptor, além de cálculos quânticos para determinação das propriedades físico-químicas de novos ligantes propostos.

REFERÊNCIAS

1. BARBERATO FILHO, S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil: estratégias de fomento**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 192 f., 2006.
2. BARREIRO, E. J. Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v.13, n.1, p.29-39, 1990.
3. SCHWARTZ, R. S. Paul Ehrlich's Magic Bullets. **New England Journal of Medicine**. New England, v.350, n.11, p.1079-1080,2004.
4. PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**. Rio de Janeiro, v.1, n.18, p.3-22, 2003.
5. DOS SANTOS, A. O. Protein Data Bank abriga informações sobre estruturas de moléculas biológicas. Disponível em:
<https://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com_pnews&component=NewsShow&view=pnewsnewsshow&cid=498&mn=0> Acesso em: 28 de maio de 2019.
6. LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v.30, n.6, p.1456-1468, 2007.
7. DO AMARAL, A. T. et al. A evolução da química medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira de Química. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, p. 694-700, 2017.
8. CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**. Bahia, v.78, n. 1, p.98-106, 2008.
9. CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**. São Paulo, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.
10. MORGHAN, N. H. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1 ed. **Livraria da Física**. São Paulo, 539 p., 2000.

11. MIZUTANI, M. Y.; TOMIOKA, N.; ITAI, A. Rational automatic search method for stable docking models of protein and ligand. **Journal of Molecular Biology**. London, v. 243, n. 2, p. 310-326, 1994.
12. BORGES, C. B. N.; BORGES, R. M.; SANTOS, E. S. Tratamento clínico da obesidade. **Revista de Medicina**, 2006.
13. MULLER, D.; WEINMANN, W.; HERMANNNS-CLAUSEN, M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the internet: A case series. **Deutsches Arzteblatt International**, 2009.
14. SPEISER, P. W. et al. Consensus Statement: Childhood Obesity. **The journal of clinical endocrinology & metabolismo**, 2005.
15. FERNANDES, L. C.; PUCCA, L.; MATOS, D. Tratamento cirúrgico da obesidade. **Journal of Biological Methods**, v. 80, n. 3, p. 44-45, 2001.
16. VASCONCELOS, M. P. et al. Avaliação de uma consulta de obesidade num serviço de endocrinologia hospitalar. **Acta Médica Portuguesa**, v. 17, p. 359-366, 2004.
17. RODRIGUES, A. et al. Medicamentos para emagrecimento uma revisão bibliográfica. 3ª jornada interdisciplinar em saúde; 08 a 11 de junho de 2010. Disponível em: <<http://www.unifra.br/eventos/jis2010/Trabalhos/355.pdf>>. Acesso em: 11 de maio de 2018.
18. PIRES, W.R. Drogas Existe uma saída. Komedi. São Paulo, 2000.
19. GREENE, S. L.; KERR, F.; BRAITBERG, G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emergency Medicine Australasia*, v. 20, n. 5, p. 391-402, 2008.
20. OLIVEIRA, P. R. et al. Sibutramine hydrochloride monohydrate: Thermal behavior, decomposition kinetics and compatibility studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2010.
21. LUQUE, C. A.; REY, J. A. Sibutramine: A serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. **Annals of Pharmacotherapy**, 1999.

22. MCMAHON, F. G. et al. Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese White and African American Patients With Hypertension. **Archive International Of Medicine**. New Orleans, v. 160, n., p. 2185-2191, 2000.
23. TZIOMALOS, K. et al. The Use of Sibutramine in the Management of Obesity and Related Disorders: An Update. *Vascular Health And Risk Management*, Thessaloniki, n. 5, p. 441-452, 2009.
24. MCGOVEN, L. et al. Treatment of Pediatric Obesity: A systematic Review and meta-analysis of randomized trials. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2008.
25. CZERNICHOW, S. et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, 2010.
26. MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento farmacológico da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, 2002.
27. WERMUTH, C. G. et al. Glossary of terms used in Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998), **Pure and Applied Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1129-1143, 1998.
28. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2ª Edição. Editora: Artmed, 2008.
29. KARPLUS, M. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 321-323, 2002.
30. HIGGINS, D.; TAYLOR, W. **Bioinformatics: sequence, structure and data banks**. Oxford University, 2001.
31. PATRICK, G. L. An introduction to medicinal chemistry. **John Wiley & Sons**. New York, 2002.
32. SILVA, M. L. et al. Design, docking studies and molecular dynamics of new potential selective inhibitors of *Plasmodium falciparum* serine Hydroxymethyltransferase. **Molecular Simulation**. New York, v. 36, n. 1, p. 5-14, 2009.

33. RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos, **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p.739-776, 2012.
34. KUNTZ, I. D. et al. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. **The Journal of Biological Chemistry**. Bethesda, v.161, n. 2, p. 269-288, 1982.
35. KAAPRO, A., OJANEN, J. Protein docking. Disponível em: <<http://www.lce.hut.fi/148teaching/S-114.500/k2002/Protodock.pdf>>. Acesso em 10 de janeiro de 2019.
36. MENG, X. Y. et al. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**. v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011.
37. RICCI, C. G. **Investigação computacional dos mecanismos de interação entre bases de Tröger e DNA**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
38. KITCHEN, D. B. et al. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, p. 935-949, 2004.
39. MAGALHÃES, C. S.; BARBOSA, H. J. C.; DARDENNE, L. E. A genetic algorithm for the ligand-protein docking problem. **Genetics and Molecular Biology**. v. 27, p. 605-610, 2004.
40. SODERO, A. C. R. **Modelagem Molecular de Aspartil Proteases de Schistosoma mansoni (SmAPs) para o Desenvolvimento de Potenciais Moléculas Esquistossomicidas**. Tese de Doutorado em Biologia Celular e Molecular, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.
41. FERREIRA, L. F. G. R. **Desenvolvimento e implementação de software para aplicação de grids computacionais em modelagem para inovação terapêutica**. Dissertação de Mestrado, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.
42. SANTOS, B. C. S. **Síntese e modelagem molecular de análogos do metil chavicol e seus potenciais farmacológicos**. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

43. THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. MolDock: a new technique for highaccuracy molecular docking. **Journal of Medicinal Chemistry**. Washington, v. 49, n. 11, p. 3315-3332, 2006.
44. CAETANO, M. S. **Estudos computacionais entre análogos do glifosato e as enzimas EPSP sintase nativa e mutante Gly96Ala**. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Química, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2007.
45. OGUNGBE, I. V.; SETZER, W. N. Comparative molecular docking of antitrypanosomal natural products into multiple trypanosoma brucei drug targets. **Molecules**. Switzerland, v. 14, n. 4, p. 1513-1536, 2009.
46. SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C.; ABBOTT, M. M. Introdução à Termodinâmica da Engenharia Química, **Editora LTC**, 2007.
47. DA SILVA, M. C.; CAMPESATTO-MELLA, E. A. Avaliação do uso de anorexígenos por acadêmicos de uma instituição de ensino superior em Maringá, PR. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**. Umuarama, v.12, n.1, p.43-50, 2008.
48. KUSHNER, R. F.; ROTH, J. L. Assessment of the obese patient. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, 2003.
49. WANNMACHER, L. Obesidade: evidências e fantasmas. **Revista Uso Racional de Medicamentos**, v. 1, n. 3, p. 1-6, 2004.
50. COUTINHO, W. Etiologia da obesidade. **Revista ABESO**, n. 30, 2007.
51. PUSKA P.; NISHIDA, C.; PORTER, D. Obesity and overweight. In: World Health Organization (WHO). Disponível em: <http://www.who.int/hpr/NPH/docs/g_s_obesity.pdf (2003)>. Acesso em: 27 de maio de 2018.
52. HALPERN, A. et al. Evaluation of Efficacy, Reliability, and Tolerability of Sibutramine in Obese Patients, With An Echocardiographic Study. **Revista do Hospital Das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. São Paulo, v. 57, n. 3, p. 98-102, 2002.
53. GOODMAN, L. S. et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. **McGraw-Hill, Medical Publishing Division**. New York, p. 2021, 2006.

54. RANG, H. P. et al. Farmacologia. **Elsevier**. Rio de Janeiro, p. 410-419, 2007.
55. GUYNTON, A. C.; HALL, J. E. **Fisiologia humana**. Rio de Janeiro, 2008.
56. GLICK, S. D. et al. Enantioselective behavioral effects of sibutramine metabolites. *European Journal of Pharmacology*, 2000.
57. CHAPELOT, D. et al. Modalities of the food intake-reducing effect of sibutramine in humans. *Physiology Behavior*, v. 68, p. 299-308, 2000.
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parecer técnico-científico do Grupo Assessor de Estudos sobre Medicamentos Anorexígenos. Disponível em: <[http:// www.abeso.org.br/informes/informe2.htm](http://www.abeso.org.br/informes/informe2.htm)>. Acesso em: 11 de maio de 2018.
59. JAMES, W. P. et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England Journal of Medicine*, 2010.
60. SOUZA, F. J. N. O uso da sibutramina em pacientes obesos e seu efeito sobre a pressão arterial. Dissertação de Mestrado em Vigilância Sanitária, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2010.
61. BELLO, N. T.; LIANG, C. H. The Use of serotonergic drugs to treat obesity – is there any hope?. **Drug Design, Development and Therapy**, 2011.
62. COUTINHO, W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 262-270, 2009.
63. MCMAHON, F. G. et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Jornal Of Human Hypertension**, New Orleans, n. 16, p. 5-11, 2002.
64. LUQUE, C. A.; REY, J. A. The discovery and status of sibutramine as an antiobesity drug. **European Journal of Pharmacology**, 2002.

65. JAMES, W. P.; FINER, N. The role of sibutramine in weight management: towards a blueprint for a sibutramine weight management system. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, 2001.
66. LEMKE, T. L. et al. Foye's principles of medicinal chemistry. **Lippincott Williams & Wilkins**. Philadelphia, p.1377, 2008.
67. DIEFENBACH, I. C. F. Sibutramina: Validação de Metodologia e Avaliação Biofarmacotécnica. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.
68. PERRONE, M. G.; SCILIMATI, A. β -3 Adrenoceptor agonists and (antagonists as) inverse agonists: history, perspective, constitutive activity, and stereospecific binding. **Academic Press**, p. 197-230, 2010.
69. PARFITT, K. (Ed). Martindale – The complete drug reference. Pharmaceutical Press. London, p. 2315, 1999.
70. USP-DI. **Drug Information for the Health Care Professional**. Greenwood Village: Thomson Micromedex, v. 1, p. 2644-48, 2005.
71. ERIC, C. M. D. **Current Label and MedGuide for MERIDIA (sibutramine HCl) Capsules**. Department of Health and Human Services, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225571.pdf>>. Acesso em: 27 de abril de 2018.
72. MORRIS, G. M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785-91, 2009.
73. MORRIS, G. M. et al. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. **Journal of Computational Chemistry**, v. 19, p. 1639-1662, 1998.
74. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3ª Edição. Editora: Artmed, 2015.