Investigação *in silico* de compostos naturais com potencial inibitório da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II

In silico investigation of natural compounds with inhibitory potential of angiotensin I-converting enzyme I in angiotensin II

DOI:10.34117/bjdv7n4-018

Recebimento dos originais: 07/03/2021
Aceitação para publicação: 01/04/2021

Pablo Henrique Delmondes
Mestre em Ciências de Materiais
Instituição: Centro Universitário do Vale do Araguaia (UNIVAR)
Endereço: Rua Moreira Cabral, 1000, setor Mariano, Barra do Garças, 78603-209, MT, Brasil
E-mail: pablohdelmondes@hotmail.com

Ricardo Stefani
Doutor em Química
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso
Endereço: Av. Senador Valdon Varjão, 6390. Campus UFMT, 78600-900
Barra do Garças – MT
E-mail: rstefani.ufmt@gmail.com

RESUMO
A hipertensão arterial é o principal fator de risco para doenças cerebrovasculares e doenças isquêmicas do coração, sendo uma das causas mais importante para a morbidade e a mortalidade cardiovascular. Devido às limitações e severos efeitos colaterais dos fármacos disponíveis no mercado empregados para hipertensão, torna-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficazes e com menos eventos adversos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de técnicas de modelagem molecular, a solubilidade em água e o coeficiente de partição de nove compostos naturais inibidores da enzima conversora de angiotensina, além de verificar os aspectos moléculas dessas interações. Foi observado que todos os compostos alvos do estudo possuem solubilidade adequada para interagir com barreiras biológicas hidrofóbicas e fluídos hidrofílicos. Foi observado também, que os compostos naturais interagiram de forma atrativa com os aminoácidos do sítio ativo da enzima e com o íon zinco, fator de extrema importância para uma boa inibição da enzima conversora de angiotensina. O presente estudo proporciona uma melhor compreensão da inibição da enzima conversora de angiotensina por compostos naturais, o que pode contribuir para o desenvolvimento de novos anti-hipertensivos.

Palavras-chave: compostos naturais, enzima, angiotensina, docking molecular.

ABSTRACT
Arterial hypertension is the main risk factor for cerebrovascular diseases and ischemic heart diseases, being one of the most important causes for cardiovascular morbidity and mortality. Due to the limitations and severe side effects of drugs available on the market

used for hypertension, it is necessary to develop new drugs, more effective and with fewer adverse events. Thus, the objective of this study was to evaluate, using molecular modeling techniques, the solubility in water and the partition coefficient of nine natural compounds that inhibit the angiotensin-converting enzyme, in addition to verifying the molecular aspects of these interactions. It was observed that all the target compounds of the study have adequate solubility to interact with biological hydrophobic barriers and hydrophilic fluids. It was also observed that the natural compounds interacted in an attractive way with the amino acids of the active site of the enzyme and with the zinc ion, an extremely important factor for a good inhibition of the angiotensin-converting enzyme. The present study provides a better understanding of the inhibition of the angiotensin-converting enzyme by natural compounds, which can contribute to the development of new antihypertensive drugs.

Keywords: natural compounds, enzyme, angiotensin, molecular docking.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é o principal fator de risco para doenças cerebrovasculares e doenças isquêmicas do coração, sendo a causa modificável mais importante para a morbidade e a mortalidade cardiovascular (AZEVEO et al., 2017; SCHROETER et al., 2007). Suas múltiplas causas costumam ser difíceis de identificar e a grande maioria dos casos é classificada como hipertensão essencial. A hipertensão afeta cerca de 1,13 bilhão de pessoas em todo o mundo, com prevalência acima de 20%. O aumento da pressão arterial é o maior contribuinte para a mortalidade global e pode ser responsável por 9,4 milhões de mortes a cada ano, principalmente como resultado de acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária (GOÏTA et al., 2020).

Atualmente, o mercado farmacêutico possui uma gama de classes de medicamentos anti-hipertensivos, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II (ECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (AT1), bloqueadores alfa-adrenérgicos e outros. Dentre as classes de anti-hipertensivos existentes, uma que merece atenção, devido ao número de prescrição e dispensação, é a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II (ECA) (MACHADO et al., 2016).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) impedem a conversão de angiotensina I (AI) para o potente vasoconstritor angiotensina II (AII), sendo dessa forma particularmente efetivos no tratamento da hipertensão arterial (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001). A função biológica mais importante da AII é a vasoconstrição direta das arteríolas. Estimula também a secreção de aldosterona (aumentando dessa forma a retenção de sódio e água) assim como o sistema nervoso simpático (ocorrendo aumento

da liberação de catecolaminas). Além de catalisar a conversão de AI para AII, a ECA degrada a bradicinina, potente vasodilatador endógeno; consequentemente, a inibição dessa enzima promove potencialização dos efeitos desse peptídeo, o qual também poderia explicar os efeitos benéficos dos iECA (SOARES et al., 2012).

De forma comum a todos os fármacos, aqueles empregados no tratamento da hipertensão arterial possuem vantagens terapêuticas inerentes, bem como desvantagens. A busca por novos fármacos anti-hipertensivos que apresentem uma melhor especificidade, aliada a uma diminuição dos efeitos colaterais, tem sido alvo de constantes pesquisas (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001). Os anti-hipertensivos, como os inibidores da ECA, betabloqueadores, inibidores de receptores AT1 e outros, constituem uma série de desvantagens, fazendo com que os pacientes não tenham uma adesão adequada aos tratamentos ou venham a abandona-los antes da hora (LADEIRA; ERTHAL; HORA, 2016).

Os medicamentos inibidores da enzima de conversora de angiotensina são alternativas terapêuticas de primeira classe há décadas. Captopril, lisinopril, enalapril e ramipril são alguns exemplos de drogas direcionadas como inibidores da ECA (MUHAMMAD; FATIMA, 2015). No entanto, o uso prolongado dos medicamentos pode provocar efeitos adversos, como tontura, tosse e edema angioneurótico (RAFAEL; FARIA, 2018; PEREIRA, 2017; TE RIET et al., 2015). Devido a esses efeitos adversos, novas alternativas têm sido exploradas extensivamente como substitutos dessas drogas. A maioria das pesquisas tem sido relacionada a compostos bioativos provenientes de recursos naturais (CAMPOS et al., 2017).

Diversas classes medicamentosas altamente eficazes foram descobertas a partir de produtos naturais. Diante dos desafios globais de saúde pública, a pesquisa e o desenvolvimento de produtos naturais desempenham um papel central na descoberta de medicamentos inovadores. Para se adaptar ao ambiente em que está inserida e se proteger de predadores, as plantas produzem diversos metabólitos secundários, que podem ser promissores alvos de estudos farmacológicos (THOMFORD et al., 2018).

A relevância deste estudo está no fato de se buscar, através de compostos naturais de fácil acesso, novos protótipos ou compostos de partida para o desenvolvimento de fármacos inibidores da ECA, mais potentes e com menos efeitos colaterais, por meio da modelagem molecular, que é muito útil na investigação e planejamento de novos compostos (DE RUYCK et al., 2016).

Dentro dessa perspectiva, o objetivo deste estudo foi analisar por meio de estudos *in silico*, a solubilidade em água e coeficiente de partição de compostos naturais inibidores da ECA, além de avaliar os aspectos moleculares da interação desses compostos frente à enzima, por docking molecular.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo *in silico*, onde foram utilizadas técnicas de modelagem molecular para cálculos do Log S (solubilidade em água) e Log P (coeficiente de partição) de compostos naturais inibidores da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II, além de avaliar a interação dos compostos com a enzima ECA, por técnicas de docking molecular, na busca de relações entre os aspectos químicos dos compostos com suas atividades farmacológicas.

2.1 OBTENÇÃO DOS LIGANTES

Os compostos naturais incluídos no presente estudo foram selecionados através da literatura cientifica e todos apresentaram potencial inibitório da ECA. As estruturas dos compostos naturais para os cálculos semi-empiricos e estudo de docking molecular foram obtidas através do *PubChem Data Base (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)* (KIM et al., 2015). A otimização das estruturas foi realizada através do *software* MOPAC (STEWART, 1990), pelo método MP7.

2.2 CÁLCULOS DE SOLUBILIDADE EM ÁGUA E COEFICIENTE DE PARTIÇÃO

Os cálculos de coeficiente de partição (log P) e solubilidade em água (log S) dos compostos foram realizados através do software ALOGPS 2.1 (TETKO et al., 2005). O ALOGPS foi construído sobre a *Associative Neural Network* (ASNN), que é um algoritmo de aprendizado de máquina que combina rede neural com k-vizinhos (KUJAWSKI et al., 2012). O sistema implantado no ALOGPS para os cálculos de log P foi desenvolvido com 12908 moléculas do banco de dados PHYSPROP, utilizando 75 índices de E-STATE. Foram treinadas 64 redes neurais utilizando 50% de moléculas selecionadas por acaso a partir de todo o conjunto. A precisão da predição log P apresenta um RMS no valor de 0,35 e erro padrão médio 0,26 (TETKO; TANCHUK e VILLA, 2001; TETKO; TANCHUK, 2002). Para o cálculo de solubilidade em água, o ALOGPS

foi desenvolvido utilizando-se 1291 moléculas. A precisão da predição log S apresenta RMS = 0,49 e erro padrão médio 0,38 (TETKO et al., 2001).

2.3 OBTENÇÃO DA MACROMOLÉCULA

A estrutura cristalina da ECA foi obtida a partir do *Protein Data Bank*, que é um repositório internacional de acesso livre para os resultados de estudos estruturais (PDB; http://www.rcsb.org/pdb/) (BERMAN, 1999). A estrutura cristalina do alvo enzimático foi elucidada por difração de raio-x com resolução em 1.82 Å e possui código 1UZE .

2.4 DOCKING MOLECULAR

O estudo de *docking molecular* foi realizado através dos programas Autodock 4.2 (MORRIS et al, 2009). AutoDock é um conjunto de ferramentas automatizadas de docking molecular, concebido para prever como as moléculas pequenas, tais como substratos ou candidatos a fármacos se ligam a um receptor de estrutura 3D conhecida. O AutoDock 4.2, na verdade, é composto por dois programas principais: AutoDock, que realiza o acoplamento do ligante a um conjunto de proteínas alvo; AutoGrid, que pré-calcula essas redes. Além da sua utilização para o encaixe, as grades de afinidade atômicas podem ser visualizadas (MORRIS et al, 2009).

Cargas *Gasteiger* e os hidrogênios polares necessários para os cálculos de potencial foram adicionados considerando a estrutura alvo, enquanto as moléculas de água foram removidas. O *grid* foi colocado na região catalítica da enzima. As dimensões do *grid* nos eixos X, Y e Z foram, respectivamente, 32 Å 30 Å e 38 Å, com espaçamento de 0,375 Å. O algoritmo *Genético Lmarckiano* (GALS) foi escolhido para buscar as melhores conformações em 100 corridas para cada ligante (algoritmo genético com busca local). Durante o processo de busca, a enzima foi mantida rígida, enquanto os ligantes foram mantidos flexíveis. A população inicial foi definida como 150 e o processo de busca ocorreu por meio de conformações iniciais aleatórias. A potência máxima escolhida foi 25.000.000. O número máximo de gerações foi 27.000. O número de elitismo escolhido foi 1. As taxas de mutação genética e de cruzamento foram definidas, respectivamente, como 0,02 e 0,80. Ao final dos cálculos, 100 poses diferentes foram obtidas e agrupadas em diferentes clusters definidos por valores de proximidade e energia RMSD ("root mean square deviation") de acordo com o padrão do AutoDock (DELMONDES; STEFANI, 2018; DELMONDES; STEFANI, 2018).

A identificação dos aminoácidos e das ligações entre ligante e macromolécula foi realizado através do PyMOL (SEELIGER e GROOT, 2010) e a validação do estudo de docking ocorreu por redocking.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SOLUBILIDADE EM ÁGUA E COEFICIENTE DE PARTIÇÃO

O presente estudo buscou investigar a solubilidade dos compostos em água (log S) e do coeficiente de partição (log P), visto que a solubilidade dos compostos é de grande importância para sua atividade farmacológica, pois os fármacos precisam atravessar barreiras biológicas lipofílicas e interagir com fluidos biológicos aquosos (AULTON, 2017).

Sobre o coeficiente de partição octanol/água (log P) calculado pelo ALOGPS 2.1, os valores calculados para os compostos podem ser visualizados na Tabela 1. Os compostos astragalin, oleroupeínaa, apigenina e ligstrosídeoo apresentaram valores de log P mais baixo, quando comprado com outros compostos, o que sugere que esses compostos são mais solúveis em solventes aquosos, apresentando menor eficiência na permeabilidade às barreiras biológicas hidrofóbicas, quando comparados aos outros compostos alvos do presente estudo.

Os cálculos de solubilidade em água (log S) mostraram que a epicatequina-3-O-galato tem o menor valor de log S (menos solúvel em água), enquanto a astragalin apresentou o valor mais alto, reforçando os achados pelos cálculos de log P. Os resultados mostraram que todos os compostos envolvidos neste estudo apresentam solubilidade adequada para boa biodisponibilidade, pois pode-se afirmar que compostos com valores de log S entre -1 e -5 apresentam solubilidade adequada para atender aos requisitos farmacocinéticos, apresentando hidrofilicidade suficiente para interagir com fluidos biológicos (plasma) e lipofilicidade adequada para interagir com superfícies hidrofóbicas (membrana celular) (JORGENSEN; DUFFY, 2002).

Tabela 1. Valores de IC_{50exp}, log S e log P

Compostos	**IC_{50exp}**	**Log P** (Calc.)	**Log S** (Calc.)
Acetosida	368	1.09	-2.81
Apigenina	280	0.68	-2.65
Epicatequina-3-O-galato	18	2.55	-4.00
Catequina	55	1.02	-2.65
3,7-Diidroxiflavona	39	2.97	-3.44
Astragalin	400	0.52	-2.45
Oleroupeína	20	0.63	-2.87

Ácido Elágico	165	1.59	-2.57
Ligstrosídeo	25	0.77	-2.86

3.2 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR

Na Tabela 2 são ilustrados os resultados do estudo de *docking molecular* e novamente o IC_{50exp}. Além da energia de *docking*, que define a estabilidade de interação entre os compostos ativos e o sítio ativo da enzima, a Tabela 2 também traz as Energias de interação de van der waals, ligação de hidrogênio, energia desolvatação, interação eletrostática e energia de rotação. Pode ser observado, que todos os compostos envolvidos no estudo possuem energia atrativa de interação com o sítio ativo da ECA. Observa-se também que o composto com menor IC_{50exp}, o Epicatequina-3-O-galato, possui a menor energia de docking. Apesar de a literatura mostrar que apenas a energia de interação não é suficiente para avaliar a eficiência de interação dos compostos, é importante apresentar a relação que ocorreu neste estudo.

Tabela 2. Resultado do estudo de docking molecular

Compostos	**IC_{50} µM (exp.)**	**Energia de docking kcal/mol**	**Energia vdw, ligação-H, energia desolvatação (kcal/mol)**	**Energia eletrostática (kcal/mol)**	**Energia de rotação (kcal/mol)**
Oleroupeína	20	-6,7	-11,3	-0,47	5,07
Ligstrosídeo	25	-6,4	-10,9	-0,27	4,77
Epicatequina-3-O-galato	18	-9,19	-11,9	-0,86	3,58
3,7-Diidroxiflavona	39	-7,23	-8,16	0,04	0,89
Catequina	55	-7,26	-8,4	-0,65	1,79
Ácido Elágico	165	-6,23	-7,1	-0,33	1,19
Apigenina	280	-7,74	-10,5	-0,23	2,98
Acetosida	368	-4,39	-9,96	-0,39	5,97
Astragalin	400	-7,49	-10,07	-0,7	3,28

A Tabela 3 apresenta os aminoácidos que os compostos interagem, por meio de ligações de hidrogênio. Através da Tabela 3, observa-se a importância dos grupos polares oxigenados dos compostos, tendo em vista que a maior parte das ligações de hidrogênio ocorreu através dos hidrogênios dos aminoácidos com oxigênios dos compostos.

Em estudo realizado por Vázquez-Valadez e colaboradores (2013), os compostos de captopril e enalaprilato, fármacos já existentes no mercado farmacêutico, mostraram uma interação direta ou uma aproximação significativa com os resíduos GLN 281, HIS 353, LYS 511, HIS 513 e TYR 520 da ECA, se assemelhando com este estudo, no qual

todos os compostos interagiram diretamente ou se aproximaram dos resíduos supracitados.

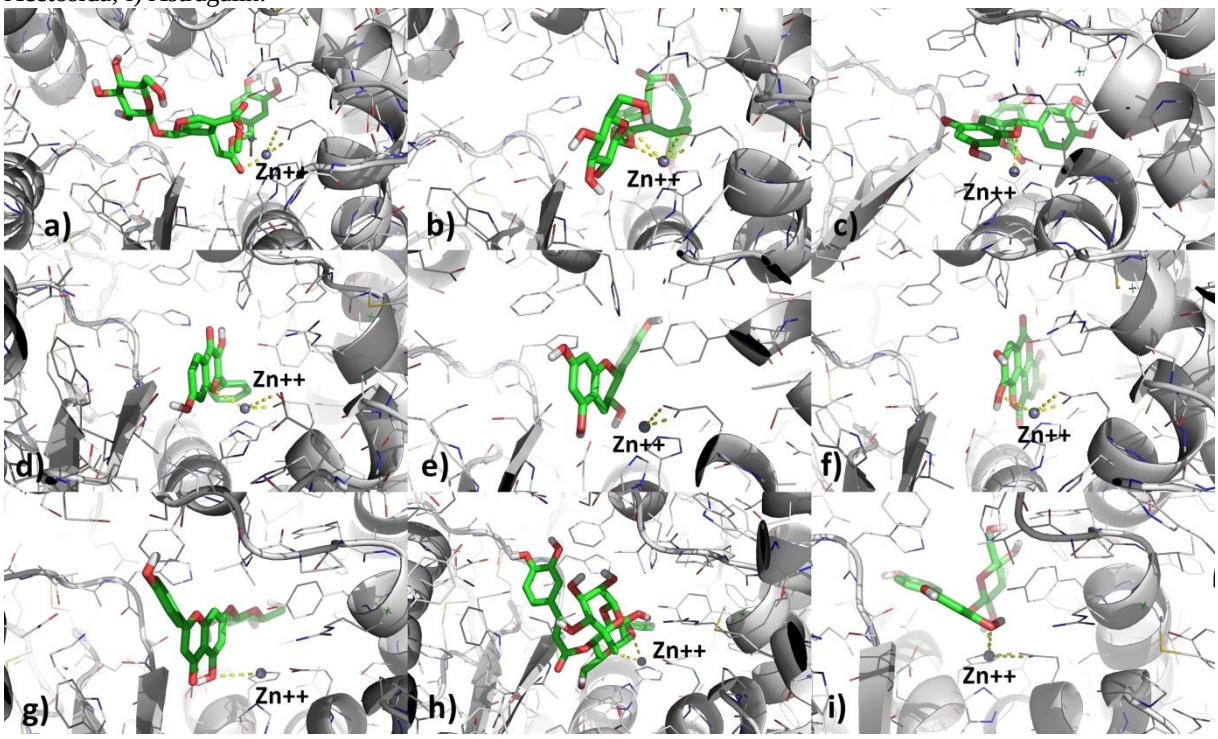
Tabela 3. Descrição das ligações de hidrogênio entre os compostos com os resíduos do sítio ativo da enzima

Compostos	Doador na ligação de hidrogênio	Receptor na ligação de hidrogênio
Oleroupeína	LYS 511: H	LIG: O
	LIG: H	TYR 520: OH
	ARG 522: H	LIG: O
	GLN 281: H	LIG: O
	LIG: H	TYR 520: OH
Ligstrosídeo	GLN 281: H	LIG: O
	ALA 356: H	LIG: O
	ARG 522: H	LIG: O
	TYR: 523: H	LIG: O
	LYS 511: H	LIG: O
Epicatequina-3-O-galato	LYS 511: H	LIG: O
	ALA 356: H	LIG: O
	LIG: H	TYR 520: OH
3,7-Diidroxiflavona	LIG: H	ALA 356: O
	ALA 356: H	LIG: O
	HIS 513: H	LIG: O
	HIS 353: H	LIG:O
Catequina	LIG: H	GLU 384: O
	GLN 281: H	LIG: O
	LIG: H	TYR 520: OH
	LYS 511: H	LIG: O
	HIS 513: H	LIG: O
	HIS 353: H	LIG: O
Ácido Elágico	HIS 513: H	LIG: O
	LIG: H	GLU 384: O
	GLN 281: H	LIG: O
	LYS 511: H	LIG: O
	GLN 281: H	LIG: O
Apigenina	HIS 513: H	LIG: O
	LIG: H	ASN 70: O
	LIG: H	ASN 70: O
	LIG: H	GLU 143: O
	ALA 356: H	LIG: O
Acetosida	LIG: H	GLU 384: O
	LIG: H	TYR 523: OH
	TYR 523: H	LIG: O
	ARG 522: H	LIG: O
Astragalin	GLN 281: H	LIG: O
	GLY 2000: H	LIG: O
	LIG: H	TYR 520: OH
	LIG: H	TYR 523: OH
	GLY 2000: H	LIG: O

	LIG: H	TYR 520: OH
	TYR 523: H	LIG: O

Na Figura 1 é apresentada a conformação mais estável de cada composto frente ao sítio ativo da ECA. Pode ser observado que todos os compostos interagem ou se aproximam de forma significativa do íon zinco, presente no sitio catalítico da enzima ECA. A interação dos compostos com o íon zinco é primordial para a atividade farmacológica, já que o íon zinco é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II (MARGALEF et al., 2017; SHI et al., 2016).

Figura 1. Interação dos compostos com o sitio ativo da enzima ECA. a) Oleroupeína; b) Ligstrosídeo; c) Epicatequina-3-O-galato; d) 3,7-Diidroxiflavona; e) Catequina; f) Ácido Elágico; g) Apigenina; h) Acetosida; i) Astragalin.



3.3 VALIDAÇÃO DO ESTUDO DE DOCKING

O redocking apresentou valor de RMSD = 0,76 Å, considerando o ligante que interagiu de forma mais atrativa. Esse resultado é considerado satisfatório quando o RMSD (que mede o desvio) é menor que 2,0 Å (THOMSEN, 2006). Assim, o valor apresentado nesta etapa valida as condições utilizadas para o presente estudo de atracação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível considerar que todos os compostos estudados interagem de forma atrativa com o sítio ativo da enzima conversora de angiotensina, capaz de alcançar assim a eficácia esperada, além de todos interagirem com o íon zinco, o que é primordial para atividade inibitória dos compostos. Após o estudo de solubilidade dos compostos, pode-se considerar que todos os compostos possuem solubilidade adequada para interagirem com fluidos biológicos e superfícies hidrofóbicas.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, E. R. et al. Acute effects of an giotensin-converting enzyme inhibition versus angiotensin II receptor blockade on cardiac sympathetic activity in patients with heart failure. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 313, n. 4, p. R410-R417, 2017.

AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin MG (Ed.). Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Health Sciences, 2017.

BERMAN, H. M. et al. The Protein Data Bank. Oxford Journals, n. 2, v. 28, p. 43-51, 1999.

CAMPOS, D. L. et al. Avaliação do potencial de novas moléculas para o tratamento da tuberculose. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciencies, v. 38, 2017.

DE RUYCK, J. et al. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel. Advances and applications in bioinformatics and chemistry: AABC, v. 9, p. 1, 2016.

DELMONDES, Pablo Henrique; STEFANI, Ricardo. Molecular Docking Studies of Natural Phenolic Compound and Derivates with Phospholipase A2. Orbital: The Electronic Journal of Chemistry, v. 10, n. 6, p. 467-475, 2018.

DELMONDES, Pablo Henrique; STEFANI, Ricardo. In silico Study of the Antichagasic Activity of Aromatic Compounds. Orbital: The Electronic Journal of Chemistry, v. 10, n. 5, p. 395-402, 2018.

GOÏTA, Yaya et al. Sexual Dimorphism of Metabolomic Profile in Arterial Hypertension. Scientific reports, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

JORGENSEN, William L.; DUFFY, Erin M. Prediction of drug solubility from structure. Advanced drug delivery reviews, v. 54, n. 3, p. 355-366, 2002.

KIM, Sunghwan et al. PubChem substance and compound databases. Nucleic acids research, v. 44, n. D1, p. D1202-D1213, 2015.

KUJAWSKI, J. et al. Prediction of log P: ALOGPS application in medicinal chemistry education. Journal of Chemical Education, v. 89, p. 64–67, 2012.

LADEIRA, R. C.; ERTHAL JÚNIOR, M.; HORA, H. R. M. Método de escolha de medicamentos anti-hipertensivos por gestores da área da saúde. Acta Biomedica Brasiliensia, v. 7, n. 1, p. 48-63, 2016.

MARGALEF, Maria et al. Natural angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors with antihypetensive properties. Natural Products Targeting Clinically Relevant Enzymes; Andrade, P., Valentao, P., Pereira, DM, Eds, p. 45-67, 2017.

MACHADO, Juliana Costa et al. Analysis of three health education strategiesfor patients with arterial hypertension. Ciencia & saude coletiva, v. 21, n. 2, p. 611-620, 2016.

MORRIS, G.; HUEY, R. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal Comput chem, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

MUHAMMAD, Syed Aun; FATIMA, Nighat. In silico analysis and molecular docking studies of potential angiotensin-converting enzyme inhibitor using quercetin glycosides. Pharmacognosy magazine, v. 11, n. Suppl 1, p. S123, 2015.

PEREIRA, A. N. P. Prevalência da tosse em pacientes com hipertensão arterial refratária em uso de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina. 2017.

RAFAEL, K.; FARIA, M. G. I. Controle de Qualidade dos Comprimidos de Captopril: Uma breve revisão. Revista Uningá Review, v. 16, n. 2, 2018.

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. Rev Bras Hipertens vol, v. 8, n. 1, p. 114–124, 2001.

SCHROETER, G. et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. Sci. med, v. 17, n. 1, p. 14–19, 2007.

SEELIGER, D.; GROOT, B. L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. Journal of Computer-Aided Molecular Design, v.34, v. 24, p. 417-422, 2010.

SHI, Wei-Kang et al. 3-Arylpropionylhydroxamic acid derivatives as Helicobacter pylori urease inhibitors: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. Bioorganic & medicinal chemistry, v. 24, n. 19, p. 4519-4527, 2016.

SOARES, A. K. A. et al. Determinação de captopril por HPLC acoplado a espectômetro de massa : aplicação em estudo de bioequivalência. Rev Bras Promoç Saúde, v. 25, n. 1, p. 13–19, 2012.

STEWART, J. J. P. MOPAC: a semiempirical molecular orbital program. Journal of computer-aided molecular design, v. 4, n. 1, p. 1-103, 1990.

TETKO, I. V.; TANCHUK, V. Y. Application of associative neural networks for prediction of lipophilicity in ALOGPS 2.1 program, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 42, 1136-1145, 2002.

TETKO; I. V.; TANCHUK, V. Y.; VILLA, A. E. P. Prediction of n-Octanol/Water Partition Coefficients from PHYSPROP Database Using Artificial Neural Networks and E-State Indices, J. Chem. Inf. Comput. Sci. v. 41, p. 1407-1421, 2001.

TETKO, I. V et al. Virtual computational chemistry laboratory--design and description. Journal of computer-aided molecular design, v. 19, p. 453–463, 2005.

TETKO, I. V. et al. Estimation of aqueous solubility of chemical compounds using Estate indices, J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 41, p. 1488-1493, 2001.

TE RIET, L. et al. Hypertension: renin–angiotensin–aldosterone system alterations. Circulation research, v. 116, n. 6, p. 960-975, 2015.

THOMFORD, Nicholas Ekow et al. Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. International journal of molecular sciences, v. 19, n. 6, p. 1578, 2018.

THOMSEN, René. Flexible ligand docking using evolutionary algorithms: investigating the effects of variation operators and local search hybrids. Biosystems, v. 72, n. 1-2, p. 57-73, 2003.

VÁZQUEZ-VALADEZ, Víctor H. et al. Docking studies of methylthiomorpholin phenols (LQM300 series) with angiotensin-converting enzyme (ACE). The open medicinal chemistry journal, v. 7, p. 30, 2013.

ZAITUNE, M. P. DO A. et al. Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 2, n. 4, 2006.