



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Centro de Desenvolvimento Tecnológico - CDTec



**Planejamento de Novos Derivados da Tacrina e Vortioxetina contendo Selênio
com Potencial Terapêutico para a Doença de Alzheimer e o Transtorno
Depressivo maior**

Roberto Barbosa de Moraes

Pelotas, 29 de agosto de 2025

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

M827p Moraes, Roberto Barbosa de

Planejamento de novos derivados da tacrina e vortioxetina contendo selênio com potencial terapêutico para a doença de Alzheimer e o transtorno depressivo maior

[recurso eletrônico] / Roberto Barbosa de Moraes ; Diego da Silva Alves, orientador ; Lucielli Savegnago, coorientadora. — Pelotas, 2025.
122 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Doença de Alzheimer. 2. Transtorno depressivo. 3. Planejamento racional de fármacos. 4. Predição metabólica. 5. Docking molecular. I. Alves, Diego da Silva, orient. II. Savegnago, Lucielli, coorient. III. Título.

CDD 616.8983

Roberto Barbosa de Moraes

**Planejamento de Novos Derivados da Tacrina e Vortioxetina contendo Selênio
com Potencial Terapêutico para a Doença de Alzheimer e o Transtorno
Depressivo maior**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Biotecnologia)

Orientador: Prof.: Dr. Diego da Silva Alves

Coorientador: Profa.: Dra. Lucielli Savegnago

Pelotas, 29 de agosto 2025

ROBERTO BARBOSA DE MORAIS

**Planejamento de Novos Derivados da Tacrina e Vortioxetina contendo Selênio
com Potencial Terapêutico para a Doença de Alzheimer e o Transtorno Depressivo
maior**

Tese aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em BIOTECNOLOGIA, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico-CDTec, Universidade Federal de Pelotas. Data da defesa: 29/08/2025.

Banca examinadora:

Prof.: Dr. **DIEGO DA SILVA ALVES**, (Orientador) Doutor em QUÍMICA pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

Profa.: Dra. **MARINA PRIGOL**, Doutora em CIENCIAS BIOLOGICAS (BIOQUÍMICA TOXICOLÓGICA) pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

Profa.: Dra. **DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRAM**, Doutor em QUÍMICA pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel.

Prof.: Dr. **FREDERICO SCHMITT KREMER**, Doutor em BIOTECNOLOGIA pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel.

Dedico esta tese aos meus pais,
que, com amor incondicional, apoio constante e
exemplos de coragem, ética e perseverança,
foram minha maior inspiração ao longo desta
jornada. Com o incentivo, os conselhos e os
sacrifícios de vocês, este sonho se tornou
realidade.

Agradecimentos

Agradeço a minha família: minha mãe, meu pai, e meus irmãos por sempre me apoiarem na medida do possível, sempre apoiando minhas decisões e sempre acreditando no meu potencial acadêmico.

Ao meu orientador Prof. Diego Alves, pela dedicação à orientação, excelência científica e exemplo de profissionalismo que motivaram durante toda a caminhada. Sou grato pela compreensão nas adversidades, pela clareza nas orientações e pela capacidade de repassar aprendizado. Sua confiança e apoio constantes foram fundamentais para meu desenvolvimento acadêmico.

Aos meus colegas de laboratório, agradeço pela recepção calorosa desde o meu início e pelo espírito de companheirismo ao longo dessa trajetória acadêmica. Sou grato pela disposição em dividir conhecimentos, técnicas e vivências, um ambiente favorável ao desenvolvimento profissional. Valorizo os momentos de apoio mútuo frente aos desafios, as trocas de ideias científicas que expandiram minha perspectiva e as conversas informais que tornaram o ambiente de trabalho mais leve e agradável. Cada um de vocês, os que estavam desde o início, os que já seguiram seus caminhos, os que ainda estão e os que chegaram depois, todos de sua própria forma, contribuiu para que este período fosse repleto de aprendizado, amizade e colaboração sincera.

Agradeço ao meu amigo Prof. Cleison Lobato, por disponibilizar algumas horas do seu valioso tempo para discutirmos (bugs de software).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

"Não há nada a temer na vida, apenas a compreender. É tempo de compreender mais,
para que possamos temer menos."

-Marie Curie

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Clivagem da proteína precursora amiloide que dependendo das secretases envolvidas, é processado a via não amiloidogênica ou amiloidogênica adaptado de (Ricciarelli, & Fedele, 2017)	26
Figura 2: Estrutura cristalográfica da enzima AChE Código (PDB: 2ACE). Estrutura secundária: em vermelho, alfa-hélice; em verde, folhas betas; em cinza, os loops; e em amarelo o neurotransmissor acetilcolina ligado no sítio ativo.....	28
Figura 3: Mecanismo químico de hidrólise da acetilcolina pela ação da AChE, adaptado de (Zhou <i>et al</i> 2010)	29
Figura 4: Inibidores da AChE disponíveis para tratamento da DA.....	36
Figura 5: Estrutura peptídica do Aducanumab disponível no PDB código(6CO3), e Lecanemab, baseados em anticorpos monoclonais.....	37
Figura 6: Estrutura da memantina e cloridrato de memantina inibidores antagonista de receptores NMDA.....	37
Figura 7: Estrutura da Vortioxetina e da Vilazodona, moléculas multialvos	38
Figura 8: Metabolização enzimática da vortioxetina via citocromo P450 (CYP) 2D6, CYP3A4/5, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, álcool desidrogenase (ADH), aldeído desidrogenase (ALDH) e uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT). Adaptado (CHEN <i>et al.</i> , 2017)	40
Figura 9: Rota metabólica do mecanismo de toxicidade da tacrica, Adaptado McEneny-King, <i>et al.</i> , 2017.....	42
Figura 10: Ciclo do planejamento racional de fármacos: planejamento, seleção, síntese e avaliação de compostos guiadas por abordagens SBDD e LBDD.....	45
Figura 11: Organograma da metodologia aplicada para o desenvolvimento desse trabalho.....	49
Figura 12: Estruturas propstas dos derivados da tacrina.....	51
Figura 13: Estruturas propstas dos derivados da vortioxetina.....	52
Figura 14: Mapa da distribuição eletrônica de HOMO e LUMO de compostos com substituintes neutros.....	62
Figura 15: Mapa da distribuição eletrônica de HOMO e LUMO de compostos com substituintes doadores de elétrons.	63

Figura 16: Mapa da distribuição eletrônica de HOMO e LUMO de compostos com substituintes retiradores de elétrons.....	64
Figura 17: Mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) da tacrina e seus derivados modificados por selênio.....	66
Figura 18: Via metabólica da tacrina mediadas pelas enzimas CYP1A2 e CYP2D6.....	74
Figura 19: Predições metabólicas de fase I do derivado de tacrina modificado por selênio (composto T12) mediadas pelas enzimas CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4.....	75
Figura 20: Vias metabólicas do derivado de tacrina modificado por selênio (composto 13) mediadas pelas enzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4.....	75
Figura 21: Validação da metodologia de docking molecular de A AChE (Homo sapiens, PDB 7E3I) e B BACE1 (Homo sapiens, PDB 4XSS) com seus respectivos ligantes cristalográficos (tacrina e WCA)	77
Figura 22: Mapa de interação do composto T12 e AChE a melhor orientação ligante receptor A e interação 2D evidenciando as principais interações no sítio ativo B.....	79
Figura 23: Mapa de interação do composto T13 e AChE a melhor orientação ligante receptor A, perfis de interação 2D mostrando as principais interações B.....	79
Figura 24: Mapa de interação do composto T15 e BACE1 a melhor orientação ligante receptor A, perfis de interação 2D mostrando as principais interações B.....	80
Figura 25: Análise de RMSD de complexos de AChE com Tacrina (A), Composto T12 (B) e composto T13 (C). O RMSD da estrutura da proteína AChE (ajustada à sua própria estrutura) é mostrado em magenta, enquanto o RMSD dos átomos pesados do ligante (ajustados à estrutura da proteína) é mostrado em azul.....	81
Figura 26: Análise RMSF da estrutura proteica da apoproteína AChE (linha azul suave) e seus complexos com Tacrina (linha azul escura), Composto T12 (linha rosa) e composto T13 (linha vermelha)	82
Figura 27: Número de ligações de hidrogênio formadas ao longo do tempo para AChE em complexo com Tacrina (linha azul suave), composto 12 (linha azul escura) e composto 13 (linha rosa)	83
Figura 28: Atividade antioxidante do derivado T12 avaliada pelos ensaios DPPH, ABTS e FRAP.....	87

Figura 29: Atividade antioxidante do derivado T13 avaliada pelos ensaios DPPH, ABTS e FRAP.....	88
Figura 30: Topologias dos orbitais HOMO dos derivados da vortioxetina.....	92
Figura 31: Mapa de distribuição de LUMO, de derivados da vortioxetina.....	94
Figura 32: Mapa de interação do composto V14 com o receptor 5-HT1B a melhor orientação ligante receptora A, perfis de interação 2D mostrando as principais interações B.....	99
Figura 33: Mapa de interação do composto V8 com o 5-HT3 e a melhor orientação ligante-receptor A, perfis de interação 2D evidenciando as principais interações B.....	100
Figura 34: Mapa de interação do composto V9 com a MAO-A e a melhor orientação ligante-receptor A, perfis de interação 2D mostrando as principais interações B.....	101
Figura 35: Predição metabólica da vortioxetina por meio da biotransformação mediada por enzimas do complexo citocromo P450 (CYP).....	102
Figura 36: Principais metabólitos previstos para o derivado selenado da vortioxetina por ação das enzimas do citocromo P450.....	103
Figura 37: A determinação dos principais metabólitos oxidativos do composto V8 ocorre através da mediação enzimática pelo complexo citocromo P450.....	104
Figura 38: A determinação dos principais metabólitos oxidativos do composto V14 ocorre através da mediação enzimática pelo complexo citocromo P450.....	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Coordenadas e tamanhos do local ativo das enzimas empregadas na pesquisa sobre a interação dos derivados da tacrina sugeridos com os alvos enzimáticos, conforme os dados obtidos durante a validação molecular.....	55
Tabela 2: Coordenadas e tamanhos do local ativo das enzimas empregadas na pesquisa sobre a interação dos derivados da Vortioxetina sugeridos com os alvos enzimáticos, conforme os dados obtidos durante a validação molecular.....	56
Tabela 3: Cálculos DFTs dos descritores HOMO e LUMO , GAP e eletronegatividade..	60
Tabela 4: Propriedades teóricas de solubilidade e permeabilidade de derivados da Tacrina, cálculos realizados pelo método PM3.....	68
Tabela 5: Predições das propriedades farmacocinéticas dos derivados da Tacrina.....	70
Tabela 6: Predição de toxicidade onde (-) negativo, (+) positivo e probabilidade P(A) de 0 a 1 de ser positivo ou negativo.....	73
Tabela 7: Resultados dos valores de afinidade de ligação (ΔG), em - kcal/mol, dos derivados da tacrina com Acetilcolinesterase a-secretase 1.....	78
Tabela 8: Propriedades teóricas de solubilidade e permeabilidade de derivados da Vortioxetina, cálculos realizados pelo método PM3.....	89
Tabela 9: Propriedades teóricas relacionadas a reatividade molecular de derivados selenados da Vortioxetina.....	90
Tabela 10: Predições das propriedades farmacocinéticas dos derivados da Vortioxetina.....	95
Tabela 11: Predição de toxicidade para os derivados propostos da vortioxetina.....	96
Tabela 12: Resultados dos valores de afinidade de ligação (ΔG), em - kcal/mol, dos derivados da vortioxetina com os receptores 5-hidroxitriptamina 1 B, (5-HT1B) e 5-hidroxitriptamina 3A, (5-HT3A)	98

Lista de abreviaturas

5-HT: 5-hidroxitriptamina

ABTS: 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)

AChE: Acetilcolinesterase

ADME: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AhR: Receptor Arila Hidrocarboneto

AIH: Absorção Intestinal Humana

BACE: Beta secretase

BuAChE: Butirilcolinesterase

CYP: Citocromo P450

DA: Doença de Alzheimer

DFT: Teoria do Funcional da Densidade

DL50: Dose letal para 50% da população testada

DM: Dinâmica Molecular

DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

EH: Energia de Hidratação

FDA: *Food and Drug Administration*

FRAP: *Ferric Reducing Antioxidant Power*

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GSK: Glicogênio Sintase Quinase

HOMO: Orbital molecular ocupado de maior energia

HPA: Hipotálamo-hipófise-adrenal

ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina

LBDD: *ligand-based drug design*

LHI: Lesão Hepática Induzida

LUMO: Orbital molecular desocupado de menor energia

MAO: Monoaminaoxidase

MEP: Mapas de Potencial Eletrostático

NMDA: N-metil-D-aspartato

PBH: Penetração da Barreira Hematoencefálica

PDB: *Protein Data Bank*

PI: Potencial de Ionização

QSAR: Relação Estrutura e Atividade Quantitativa

RMSD: *Root-mean-square deviation*

RMSF: *Root Mean Square Fluctuation*

SBDD: *structure-based drug design*

SNC: Sistema Nervoso Central

TDM: Transtorno Depressivo Maior

TLR: Receptores *toll-like*

UGT: Glutathione transferase

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) constituem sérios desafios tanto na clínica quanto na sociedade, devido à sua crescente incidência, ao impacto negativo na qualidade de vida e à limitação das opções de tratamento disponíveis. Neste estudo, foram idealizados, analisados por métodos computacionais e sintetizados compostos selenados derivados da tacrina e da vortioxetina, que são medicamentos representativos para DA e TDM, respectivamente.

Os compostos derivados da tacrina (T12–T14) apresentaram maior estabilidade conformacional em relação ao composto de origem e não mostraram indícios de hepatotoxicidade quando comparados à tacrina original. Ademais, demonstraram uma boa permeabilidade teórica, capacidade de transposição da barreira hematoencefálica e menor interação com a CYP2D6, o que diminui as chances de interações com outros medicamentos e a formação de metabólitos tóxico.

Os compostos derivados da vortioxetina (V8, V9, V13 e V14) demonstraram afinidades de ligação mais elevadas que a molécula original com os receptores 5-HT1B e 5-HT3A, além de interações benéficas com MAO-A e MAO-B. A previsão metabólica revelou uma diminuição na metabolização de fase I, indicando um potencial maior de biodisponibilidade em comparação à vortioxetina disponível e utilizada.

As simulações de dinâmica molecular validaram a robustez dos complexos entre ligantes e receptores, e os achados em conjunto sustentam a teoria de que a adição de fragmentos selenados pode resultar em alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Esta pesquisa evidencia a sinergia entre os protótipos tacrina e vortioxetina, ressaltando o potencial para o avanço de medicamentos multialvo voltados a distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Transtorno depressivo; Planejamento racional de fármacos; Predição metabólica; *Docking* molecular.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) and Major Depressive Disorder (MDD) pose serious challenges both clinically and in society due to their increasing incidence, negative impact on quality of life, and limited treatment options. In this study, selenated compounds derived from tacrine and vortioxetine, representative medications for AD and MDD, respectively, were designed, analyzed computational methods, and synthesized.

The tacrine-derived compounds (T12–T14) exhibited greater conformational stability than the parent compound and showed no evidence of hepatotoxicity compared to the original tacrine. Furthermore, they demonstrated good theoretical permeability, blood-brain barrier crossing capacity, and reduced interaction with CYP2D6, which reduces the chances of interactions with other medications and the formation of toxic metabolites. The vortioxetine-derived compounds (V8, V9, V13, and V14) demonstrated higher binding affinities than the parent molecule for 5-HT_{1B} and 5-HT_{3A} receptors, in addition to beneficial interactions with MAO-A and MAO-B. Metabolic prediction revealed a decrease in phase I metabolism, indicating a greater potential for bioavailability compared to the currently available and widely used vortioxetine.

Molecular dynamics simulations validated the robustness of the ligand-receptor complexes, and the findings collectively support the theory that the addition of selenated fragments may result in safer and more effective therapeutic alternatives. This research demonstrates the synergy between the tacrine and vortioxetine prototypes, highlighting the potential for advancing multi-targeted drugs targeting neurodegenerative and psychiatric disorders.

Keywords: Alzheimer's disease; Depressive disorder; Rational drug design; Metabolic prediction; Molecular docking.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 Demência	18
2.2 Alzheimer	19
2.3 Depressão	20
2.3.1 Transtorno depressivo maior (TDM)	21
2.3.2 Transtorno Depressivo Persistente (Distímia)	23
2.3.3 Depressão Pós-parto	24
2.4 Etiologia da doença de Alzheimer	25
2.4.1 Hipótese da Cascata amiloide	25
2.4.2 Hipótese Colinérgica	26
2.4.3 Hipótese Glutamatérgica	29
2.4.4 Hipótese da Hiperfosforilação da Proteína Tau	30
2.4.5 Hipótese Neuroinflamatória	31
2.5 Etiologia do transtorno depressivo	33
2.5.1 Hipótese Monoaminérgica	33
2.5.2 Hipótese do déficit GABAérgico	34
2.5.3 Hipótese da Resposta ao Estresse	34
2.6 Abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer	35
2.7 Estratégia de tratamentos para o transtorno depressivo	38
2.8 Desafios clínicos e farmacológicos no manejo do transtorno depressivo	39
2.9 Limitações e desafios terapêuticos no tratamento da doença de Alzheimer	41
2.10 Bioquímica e propriedades do Selênio	42
2.11 Planejamento racional de fármacos	43
2.12 Fármacos contendo selênio: potencial terapêutico e implicações farmacológicas	46
3 HIPÓTESE	47
4 OBJETIVOS	48
4.1 Objetivo Geral	48
4.2 Objetivos específicos	48
5 METODOLOGIA	49
5.1 Estudos teóricos e planejamentos	50
5.2 Predição metabólica e toxicidade	53

5.3	<i>Docking</i> molecular	53
5.4	Dinâmica molecular	56
5.5	Síntese orgânica dos derivados propostos	58
5.6	Avaliação biológica <i>in vitro</i>	58
5.6.1	Ensaio DPPH	58
5.6.2	Ensaio ABTS	58
5.6.3	Ensaio FRAP	59
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
6.1	Planejamento e estudos teóricos DFTs de derivados da tacrina	59
6.2	Propriedades QSAR dos derivados da tacrina	67
6.3	Análise das propriedades farmacocinéticas da tacrina	69
6.4	Predição de toxicidade da tacrina	71
6.6	Análises de <i>docking</i> molecular de derivados da tacrina	76
6.7	Análises por simulação de Dinâmica Molecular	80
6.8	Síntese dos derivados proposto	84
6.9	Avaliação <i>in vitro</i> da atividade antioxidante	85
6.9	Planejamento e estudos QSAR de derivados da vortioxetina	88
6.10	Análises DFT dos derivados da vortioxetina	89
6.11	Estudos farmacocinéticos e toxicológicos dos derivados da vortioxetina 95	
6.12	Estudo de docking molecular para os derivados da vortioxetina	97
6.13	Predição metabólica da vortioxetina	101
6.14	Síntese dos derivados mais promissores da vortioxetina	106
7	CONCLUSÕES	107
	REFERÊNCIAS	109

1. INTRODUÇÃO

A demência se manifesta como um declínio gradual das funções cognitivas, impactando a capacidade de memorizar, aprender, se comunicar e executar tarefas cotidianas. A Doença de Alzheimer (DA) surge como a principal patologia e com maior contribuição para esse quadro, sendo responsável por cerca de 60% a 70% dos casos globais (WHO, 2023; BREIJYEH & KARAMAN, 2020). O ritmo acelerado do envelhecimento populacional tem intensificado esses problemas, com previsões preocupantes indicando que aproximadamente 150 milhões de indivíduos poderão conviver com alguma forma de demência até 2050 (WHO, 2017).

Assim como a DA, a depressão é um problema de saúde mental muito comum e uma das maiores razões de afastamento do trabalho em todo o mundo (HARSANYI, *et al.*, 2023; OMS, 2017). Pesquisas têm demonstrado que existe uma ligação nos dois sentidos entre a depressão e a DA. Isso significa que pessoas que já tiveram depressão têm uma chance bem maior de desenvolver DA, e pacientes com DA costumam ter sintomas depressivos à medida que a doença avança (SÁIZ-VÁZQUEZ, *et al.*, 2021; KITCHING, 2015). Essa relação bidirecional entre as duas doenças mostra como é importante criar tratamentos que combinem abordagens diferentes e que sejam realmente eficazes.

Apesar dos avanços científicos, tanto a DA quanto a depressão ainda carecem de tratamentos satisfatórios. Os fármacos atualmente disponíveis para DA, como os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e os moduladores de receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato), proporcionam apenas alívio paliativo dos sintomas, sem alterar a progressão da doença (PARDO-MORENO *et al.*, 2022; MAKHAEVA *et al.*, 2020). No caso da depressão, os medicamentos disponíveis visam predominantemente o aumento de neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina e noradrenalina. Contudo, cerca de 30% dos pacientes com depressão não apresentam resposta adequada aos tratamentos existentes (HALL *et al.*, 2024), e o uso desses remédios ainda apresenta desafios consideráveis, como o tempo que levam para começar a sua ação desejada e a frequência com que causam reações indesejadas, a exemplo de problemas sexuais,

aumento de peso e danos ao fígado como a hepatotoxicidade. (TODOROVIĆ VUKOTIĆ, *et al.*, 2021; ALAM *et al.*, 2014).

A tacrina, o primeiro inibidor da AChE licenciado para DA, é um excelente exemplo das limitações terapêuticas atuais. Foi retirada do mercado devido à sua hepatotoxicidade, principalmente associada à criação do metabólito 7-hidroxitacrina (MCENENY-KING *et al.*, 2017). De forma semelhante, os inibidores da monoamina oxidase (MAO) e os antidepressivos tricíclicos apresentam riscos significativos de interações medicamentosas e alimentares adversas (HILLHOUSE & PORTER, 2015). Diante desse cenário, há um interesse crescente no desenvolvimento de medicamentos com ação multialvo, que possam modificar simultaneamente múltiplas vias fisiopatológicas e tenham qualidades anti-inflamatórias e antioxidantes que possam afetar diretamente os mecanismos subjacentes aos transtornos de humor e à neurodegeneração.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Demência

A demência é uma síndrome que pode ser causada por diversas doenças, que causam danos ou deterioram o sistema nervoso central (SNC). Demência pode ser considerada um termo geral para um conjunto específico de sintomas característicos de perda de memória, causada pela destruição de células nervosas. Essa destruição acaba danificando o cérebro, ocasionando a deterioração das funções cognitivas como, capacidade de aprendizagem, orientação, compreensão, linguagem e incapacidade de realizar atividades diárias (WHO, 2021).

A incidência dos casos de demência no mundo vem demonstrando um crescimento constante a cada ano, como reportado em um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017, o qual estimava que a população mundial afetada por demência era de 55 milhões de indivíduos. No transcorrer de apenas quatro anos, esses números aumentaram substancialmente, chegando a 78 milhões em 2021, de acordo com os mesmos dados reportados pela OMS em 2021. E a previsão é de que o número de

peessoas afetadas por demência alcance a quantidade de 150 milhões de casos até o ano de 2050, conforme relatado pela OMS 2021(WHO, 2021).

Embora múltiplas patologias tenham sido identificadas como causadoras ou contribuintes para o desenvolvimento de demência, a DA desponta como a mais prevalente, com estimativas apontando para sua participação em aproximadamente 60-70% dos casos (HOLTZMAN, *et al.*, 2011). Além disso, pesquisas sugerem que a presença de sintomas depressivos, ou a manifestação da própria depressão no início da vida, apresentam consistentemente uma associação substancial com um risco aumentado, em até duas vezes ou mais, para o desenvolvimento subsequente de demência (BROMMELHOFF, *et al.*, 2009).

2.2 Alzheimer

A Doença de Alzheimer é uma das principais doenças neurodegenerativas, que acomete pessoas de diferentes idades, sendo que o maior número de casos é observado em pessoas com idade acima de 65 anos (MASTERS, *et al.*, 2015). É uma doença altamente complexa com deterioração progressiva das funções cognitivas e vários outros sintomas mentais, como alucinações, delírios e anomalias comportamentais. Os problemas associados à DA, causam um grande impacto socioeconômico, sendo responsável por cerca de 60-70% do número total de casos de demência em pessoas acima de 65 anos (WHO, 2020).

Todavia é evidente que a etiologia da DA parece ser muito complexa e multifatorial. Há evidências científicas de que a DA familiar de início precoce é causada por mutações genéticas, e a causa da DA esporádica de início tardio, no entanto, permanece pouco compreendida (WU, *et al.*, 2012).

O risco do desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a DA e outros tipos de demência, demonstra uma correlação significativa com o avanço da idade. Estudos epidemiológicos indicam que, em média, aproximadamente 1 em cada 14 pessoas com idade superior a 65 anos e 1 em cada 6 pessoas com idade superior a 80 anos são afetadas por essas condições (2022 Alzheimer's disease facts and figure).

Entretanto, é importante ressaltar que existe uma subpopulação notável na qual as manifestações precoces de DA ocorrem antes da idade usualmente associada a essa condição. Aproximadamente 1 em cada 20 pessoas diagnosticadas com a DA apresenta sintomas antes de atingir a idade de 65 anos. Essa manifestação particular é conhecida como a “Doença de Alzheimer de Início Precoce” (MENDEZ, 2019).

Há um conjunto crescente de evidências que sugerem uma ligação entre depressão e DA. Alguns estudos relatam que pessoas com depressão têm maior probabilidade de desenvolver DA em algum momento ao longo da vida. Outros descobriram que pessoas com DA têm maior probabilidade de sofrer de depressão (KITCHING, 2015).

A natureza exata da relação entre depressão e DA não é totalmente compreendida. No entanto, existem várias explicações possíveis. Uma possibilidade é que a depressão seja um fator de risco para DA. Isto significa que as pessoas que têm depressão têm maior probabilidade de desenvolver DA, mesmo que não apresentem quaisquer outros fatores de risco. Outra possibilidade é que a depressão seja um sintoma prodromico da DA. Isto significa que a depressão pode ser um sinal precoce da DA, mesmo antes do aparecimento de outros sintomas (BROMMELHOFF, *et al.*, 2009).

Também é possível que a depressão e a DA sejam causadas pelos mesmos fatores subjacentes. Por exemplo, ambas as condições têm sido associadas à inflamação, ao estresse oxidativo e a alterações na estrutura e função do cérebro.

Seja qual for a explicação, é evidente que exista uma ligação entre depressão e DA. Isto significa que é importante rastrear a depressão em pessoas com DA e tratar a depressão, caso ela ocorra. E atrelado a isso, o tratamento para a depressão pode ajudar a melhorar as funções cognitivas e a qualidade de vida em pessoas com DA.

2.3 Depressão

A depressão é um transtorno mental comum e uma das principais causas de incapacidade no mundo inteiro, acompanhando a humanidade ao longo de sua história (OMS, 2001). Transtorno depressivo maior é normalmente entendido como um mau funcionamento da neurotransmissão ou circuitos cerebrais que regulam o humor, prazer e recompensa. A etiologia dos transtornos depressivos ainda é desconhecida, visto que,

vários fatores estão envolvidos em sua fisiopatologia, como neurotransmissores e alterações neuroendócrinas, genética e outros eventos como, respostas ao estresse e outros eventos biológicos (PASQUINI, *et al.*, 2014).

Alguns quadros depressivos podem ser acompanhados de sensação de incapacidade ou culpa demasiada, alterações do apetite com ganho ou perda de peso, insônia ou sonolência excessiva, queixas somáticas, fadiga, pensamentos negativos e diminuição da concentração. Segundo relatório da OMS, centenas de milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo (WANG, *et al.*, 2007). É um dos principais distúrbios do SNC que afetam mais de 264 milhões de pessoas em todo o mundo. Em um relatório de 2017 havia uma previsão que, até 2030, a depressão irá ocupar o primeiro lugar na carga total de doenças (OMS, 2017).

2.3.1 Transtorno depressivo maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a forma mais comum e severa da depressão, sendo amplamente estudado e reconhecido como um dos principais distúrbios psiquiátricos que afetam a saúde pública globalmente (FRIES, *et al.*, 2023). Essa condição é marcada por episódios depressivos que podem ocorrer uma única vez ou se repetir, apresentando sintomas como um humor consistentemente baixo, desinteresse ou falta de prazer em atividades que antes eram apreciadas (anedonia), cansaço extremo, sentimentos intensos de culpa ou inutilidade, mudanças no apetite e no peso, distúrbios do sono (insônia ou hipersonia) e dificuldades cognitivas significativas, especialmente em áreas como memória, concentração e tomada de decisões (APA, 2013). Para que sejam considerados para o diagnóstico, esses sintomas devem persistir por pelo menos duas semanas e provocar um sofrimento significativo ou interferir nas diferentes áreas da vida do indivíduo (CUI, *et al.*, 2024).

Sob a perspectiva epidemiológica, a depressão maior (TDM) revela-se como um problema de saúde com significativa prevalência em todo o mundo, com mais de 280 milhões de indivíduos impactados (OMS, 2021). Este transtorno é uma das principais causas de incapacitação em nível global, resultando em altas taxas de faltas no trabalho e comprometendo o desempenho acadêmico e social. Além disso, está correlacionado a

um risco elevado de suicídio, que é uma das complicações mais graves associadas ao transtorno (FERRARI *et al.*, 2013). Além da considerável morbidade, a depressão maior frequentemente coexiste com outras condições clínicas e psiquiátricas, como os transtornos de ansiedade, a dependência de substâncias e doenças do coração, o que intensifica ainda mais o seu impacto global.

A fisiopatologia do TDM ainda não totalmente esclarecida e resulta de diversos fatores, englobando a interação de predisposições genéticas, modificações neuroquímicas e influências do ambiente (ZHAO, *et al.*, 2021). A teoria monoaminérgica, que sugere uma escassez de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central, continua sendo uma das mais reconhecidas e fundamenta o uso da maioria dos antidepressivos atuais. No entanto, pesquisas recentes indicam que a patologia não pode ser totalmente explicada apenas por mudanças nos níveis de monoaminas, mas também envolve processos como neuroinflamação, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), estresse oxidativo, redução da neuroplasticidade e modificações estruturais em áreas do cérebro, como o hipocampo e o córtex pré-frontal (KONG *et al.*, 2025).

As evidências neurobiológicas indicam que o TDM compartilha mecanismos patológicos com doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. Isso ocorre especialmente no contexto da inflamação crônica leve, do acúmulo de espécies reativas de oxigênio e da diminuição na expressão de fatores neurotróficos, como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (NUMAKAWA & KAJIHARA, 2025). Essa inter-relação fisiopatológica pode ajudar a compreender a associação bidirecional comumente observada entre depressão e deterioração cognitiva, além da maior prevalência de demência em pessoas que têm um histórico prévio de depressão (SÁIZ-VÁZQUEZ *et al.*, 2021).

Do ponto de vista terapêutico, os antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase, apresentam resultados limitados, um longo tempo antes de se observar efeito clínico e um perfil de efeitos colaterais consideráveis (D'AGOSTINO *et al.*, 2015). Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com transtorno

depressivo maior (TDM) não apresentam uma resposta adequada aos tratamentos existentes, o que caracteriza um quadro de depressão resistente (HALL *et al.*, 2024).

2.3.2 Transtorno Depressivo Persistente (Distímia)

O Transtorno Depressivo Persistente, frequentemente chamado de distímia, é uma forma crônica de depressão caracterizada por sintomas depressivos que são moderados, mas persistentes, com uma duração mínima de dois anos em adultos e de um ano em crianças e adolescentes (APA, 2013). Ao contrário do TDM, no qual os sintomas são mais intensos e ocorrem em episódios, a distímia se apresenta de forma contínua e gradual, podendo passar despercebida por longos períodos devido à sua manifestação clínica menos marcante (CUKIERMAN-YAFFE *et al.*, 2021). Os principais sinais incluem um humor constantemente deprimido, cansaço, baixa autoestima, dificuldades de atenção, alterações no sono e na alimentação, além de sensações de desesperança. Embora esses sintomas sejam menos incapacitantes a curto prazo em comparação com o TDM, eles têm um efeito acumulativo significativo na qualidade de vida, no desempenho profissional e nas relações sociais ao longo do tempo (KESSLER & BROMET, 2013).

A literatura indica que indivíduos com distímia têm uma probabilidade maior de desenvolver episódios de TDM ao longo de sua vida, um fenômeno denominado "dupla depressão" (BRINKMANN, *et al.*, 2019). Essa combinação clínica está relacionada a prognósticos menos favoráveis, maior intensidade dos sintomas, alta taxa de recorrência e aumento do risco de suicídio (SCHRAMM *et al.*, 2020; CUELLAR *et al.*, 2005). No que diz respeito à neurobiologia, estudos sugerem que a distímia compartilha mecanismos fisiopatológicos com o TDM, como disfunções nos sistemas monoaminérgicos, alterações na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), processos inflamatórios persistentes e estresse oxidativo (MALHI *et al.*, 2020).

O manejo da distímia apresenta um desafio na prática clínica, uma vez que a eficácia dos antidepressivos tradicionais costuma ser limitada e a presença de sintomas persistentes é comum (PARISH, *et al.*, 2023). As abordagens terapêuticas englobam a utilização de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), terapia cognitivo-

comportamental e, em determinadas situações, a associação de medicamentos com agentes que atuam na noradrenalina e dopamina (THASE, 2006).

2.3.3 Depressão Pós-parto

A depressão pós-parto (DPP) é uma condição psicológica que pode afetar de 10% a 20% das mulheres logo após o parto, sendo uma das complicações mais comuns relacionadas à saúde mental das mães (KHAMIDULLINA, *et al.*, 2025). Sua origem é multifacetada, envolvendo uma combinação de aspectos biológicos, emocionais e sociais. Dentre os fatores biológicos, as mudanças hormonais abruptas que se verificam após o parto são particularmente relevantes, como a queda acentuada nos níveis de estrogênio e progesterona, que podem afetar negativamente a transmissão de serotonina e dopamina, prejudicando a estabilidade do humor (AGRAWAL, *et al.*, 2022). Ademais, há indícios de que a DPP está ligada a uma inflamação aumentada, com elevação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , reforçando a ideia de que mecanismos imunológicos têm um papel crucial na sua fisiopatologia (ZHU, *et al.*, 2022).

Sob a perspectiva psicológica e social, elementos como um histórico de distúrbios depressivos, falta de apoio social, problemas no relacionamento conjugal, vivências traumáticas e pressão financeira são fatores que podem favorecer o surgimento da depressão pós-parto (YIM *et al.*, 2015). Do ponto de vista clínico, essa condição se revela através de um humor consistentemente deprimido, perda de interesse por atividades, cansaço, sensação de inadequação como mãe, além de distúrbios no sono e na alimentação, o que pode afetar de forma significativa a relação entre mãe e bebê. Essa falha nos cuidados maternos pode ter consequências diretas no desenvolvimento cognitivo, emocional e social da criança, perpetuando um ciclo de vulnerabilidade psicológica entre as gerações (LEISTIKOW *et al.*, 2024).

Na sua forma mais severa, a depressão pós-parto pode se manifestar como depressão pós-parto psicótica, que se caracteriza pela presença de delírios, alucinações e confusão nos processos de pensamento, estando associada a um elevado risco de suicídio entre as mães e infanticídio (IANCU, *et al.*, 2023). O tratamento clínico desse transtorno continua a ser um desafio, uma vez que as opções farmacológicas

convencionais — como antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) — têm um início de ação lento, eficácia restrita e riscos associados à amamentação, incluindo a transferência de medicamentos através do leite materno (REUTER, *et al.*, 2024).

2.4 Etiologia da doença de Alzheimer

2.4.1 Hipótese da Cascata amiloide

A cerca do desenvolvimento da doença, várias teorias vêm sendo discutidas ao longo dos anos, no entanto, a mais aceita pela comunidade científica é a hipótese da cascata amiloide, em que a proteína precursora amiloide é responsável pela plasticidade neuronal e formação sináptica (RICCIARELLI & FEDELE, 2017).

A hipótese da cascata amiloide foi proposta após a descoberta de placas no cérebro de pacientes em 1992, uma das principais e mais estudada hipótese até o presente momento (CACACE, *et al.*, 2016). O fundamento desta hipótese se dá pelos acúmulos patológicos de β -amiloide, um fragmento peptídico de uma proteína de membrana chamada proteína precursora de amiloide, que é sequencialmente clivada por duas proteases de aspartato, β - e γ -secretases. A principal β -secretase (BACE1) é uma proteína transmembrana. Essas atuam como as principais causas da DA, assim podendo ser considerada a provável iniciadora da sua patogênese induzindo a formação de emaranhados neurofibrilares, prejudicando o processo de sinapse e, em última análise, induzindo a perda neuronal figura 1.

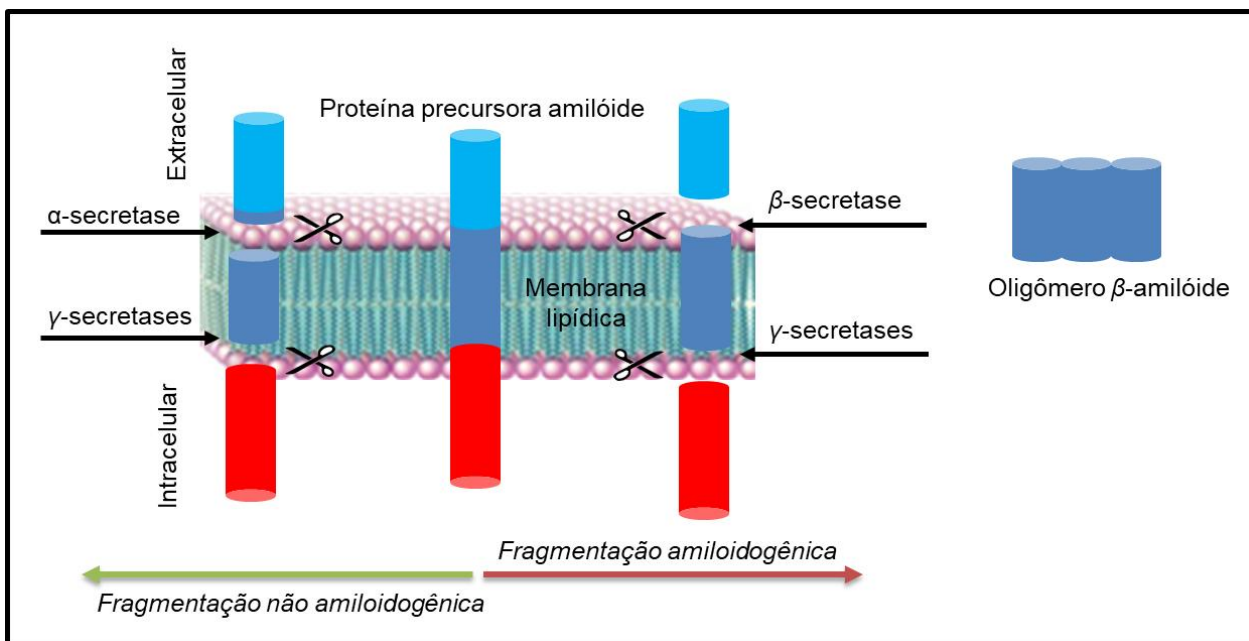


Figura 1: Clivagem da proteína precursora amiloide que dependendo das secretases envolvidas, é processado a via não amiloidogênica ou amiloidogênica adaptado de (Ricciarelli, & Fedele, 2017).

Postula se, que o peptídeo β -amiloide e os produtos de clivagem da sua proteína precursora, a glicoproteína integral, ou proteína precursora amiloide, são neurotóxicos e podem levar à formação das placas senis, resultando em morte celular (GIACCONE, *et al.*, 1987).

2.4.2 Hipótese Colinérgica

Outra hipótese aceita sobre a doença de Alzheimer é a colinérgica, a mais antiga descrita (COYLE, *et al.*, 1983). A hipótese colinérgica foi proposta por Peter Davies e Maloney em 1976. Estes, estudaram e compararam as atividades das principais enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores, incluindo a acetilcolina (DAVIES & MALONEY, 1976). Essa hipótese sugere que a perda da função colinérgica no SNC contribui para o declínio cognitivo associado à doença e ao envelhecimento, o que significa que poderá haver uma correlação entre a perda das funções cognitivas do paciente e a diminuição dos níveis de acetilcolina no córtex e hipocampo (FALCO, *et al.*, 2015).

A hipótese colinérgica, revolucionou o campo da pesquisa relacionada à DA, passando de conceitos mais intuitivos da neuropatologia, para observação de baixa atividade da neurotransmissão sináptica. O esgotamento de neurotransmissores colinérgicos no córtex cerebral alterando níveis basais de acetilcolina em portadores da DA (HAMPEL, *et al.*, 2018).

Logo, tendo em vista a importância do sistema colinérgico para o funcionamento do cérebro e considerando que, os neurônios colinérgicos têm ampla distribuição no cérebro humano, diversas linhas de pesquisas sugerem que, este ocupa um papel central na aprendizagem, memória e outras funções cerebrais dependentes de acetilcolina, assim como, a degradação do neurotransmissor colinérgico, possui vínculos significativos com o declínio cognitivo relacionado com idade e com a demência na DA (MESULAM, 2013).

Na DA é descrito que há uma perda neuronal acentuada particularmente no núcleo basal de Meynert, de onde se originam os circuitos colinérgicos, que se dirigem ao córtex frontal, temporal e hipocampo. As evidências mostram que os níveis de acetilcolina no líquido cefalorraquidiano cortical cerebral foram significativamente mais baixos em pacientes com DA (JU & TAM, 2022). Tal diminuição pode estar associada a ação da acetilcolinesterase (AChE) (Figura 2), entre outros fatores, enzima que por sua vez cliva o neurotransmissor acetilcolina (GREIG, *et al.*, 2008).

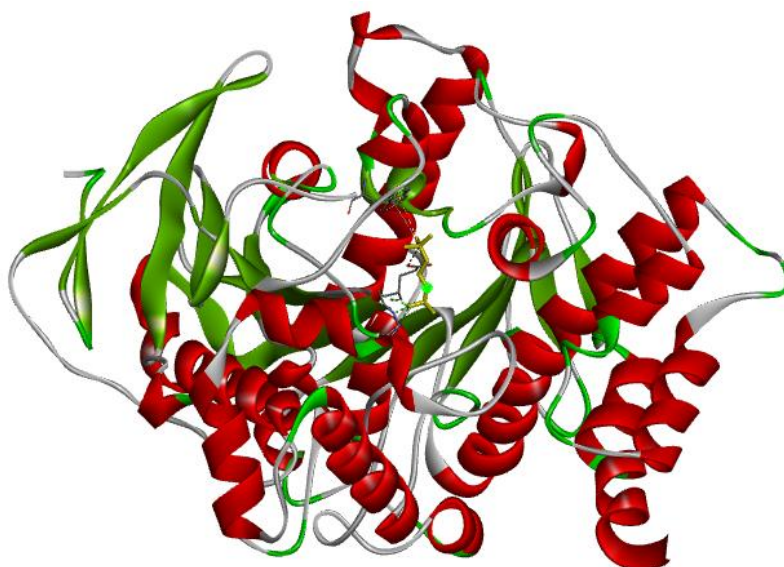


Figura 2: Estrutura cristalográfica da enzima AChE Código (PDB: 2ACE). Estrutura secundária: em vermelho, alfa-hélice; em verde, folhas beta; em cinza, os *loops*; e em amarelo o neurotransmissor acetilcolina ligado no sítio ativo.

O sítio ativo da AChE consiste em dois sub sítios, um aniônico e outro esterásico. Nesse último, encontra-se a tríade catalítica composta pelos aminoácidos, Ser203, Glu334 e His447, os quais são essenciais para a atividade catalítica (ZHOU, *et al.*, 2010). A capacidade catalítica da AChE está associada a um resíduo de serina (Ser200) que está estrategicamente posicionado dentro de seu sítio ativo. Esse resíduo serve como nucleófilo, capaz de iniciar o passo crítico na hidrólise da acetilcolina. Nesse caso, o grupo hidroxila da serina promove um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do grupo acetil da acetilcolina, posteriormente no processo hidrolítico, o oxigênio da serina nucleofílica forma uma ligação covalente com o grupo acetil da acetilcolina, formando o intermediário acetil-enzima como pode ser visto na Figura 3 (DE BOER, *et al.*, 2021).

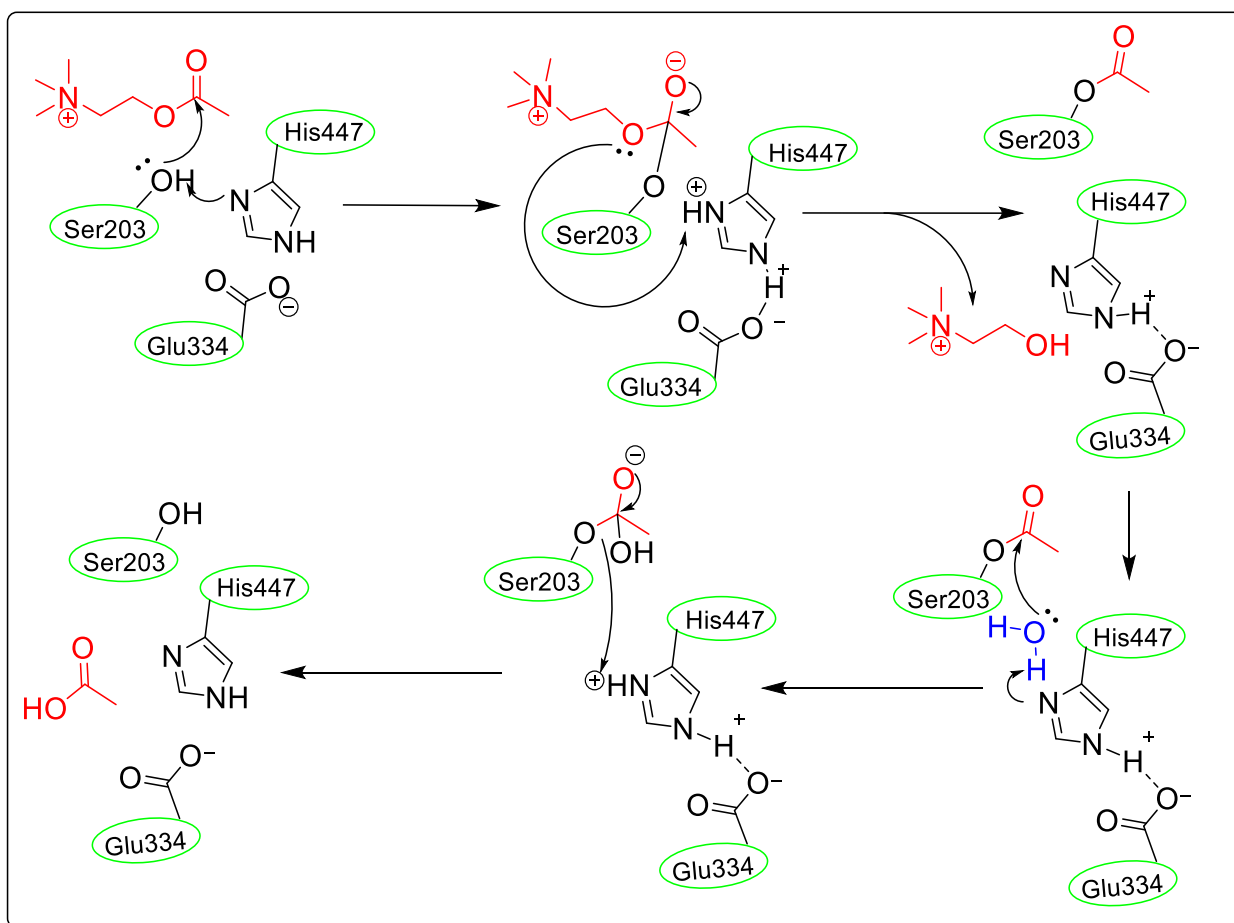


Figura 3: Mecanismo químico de hidrólise da acetilcolina pela ação da AChE, adaptado de (Zhou *et al* 2010.)

Na etapa seguinte, na qual ocorre a hidrólise, enquanto ligado no sítio ativo da AChE, o complexo intermediário sofre uma mudança conformacional para estabilizar-se. Este sendo intermediado por uma molécula de água que atua como um nucleófilo, permitindo um segundo ataque nucleofílico, tendo como alvo o carbono carbonílico do intermediário acetil-enzima, levando à clivagem da ligação acetil-colina. Essa clivagem resulta na liberação de acetato e colina (DE BOER, *et al.*, 2021).

2.4.3 Hipótese Glutamatérgica

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais abundante no SNC dos mamíferos e a grande maioria da neurotransmissão excitatória no SNC dos mamíferos é mediada pelo glutamato e seus receptores, principalmente receptores ionotrópicos de

glutamato (ZHOU & DANBOLT, 2014). É amplamente distribuído no SNC e a neurotransmissão glutamatérgica excitatória via receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDAR) é considerada crítica para a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurônios.

A sinalização sináptica NMDAR via glutamato insuficiente, compromete a sobrevivência das células neuronais. No entanto, a estimulação excessiva da sinalização glutamatérgica, ou desequilíbrio fisiológico entre excitação e inibição no cérebro pode resultar em citotoxicidade, na qual as células nervosas são danificadas ou mortas. Sendo esses, sintomas implícitos da DA, ou trauma neurológico, como acidente vascular cerebral (WANG & REDDY, 2017).

O glutamato é liberado pelas vesículas sinápticas e exerce seu papel através da ativação de vários receptores ionotrópicos (canais de íons dependentes de ligante) e metabotrópicos (receptores acoplados à proteína G) de glutamato localizados principalmente na parte pós-sináptica da sinapse. No entanto, sua liberação excessiva, também pelas células gliais, pode afetar vários receptores extra-sinápticos nos neurônios e microglia, e pode contribuir para a excitotoxicidade neuronal. A excitotoxicidade é definida como a morte celular dos neurônios resultante das ações tóxicas de aminoácidos excitatórios (STOLERO & FRENKEL, 2020), (CZAPSKI & STROSZNAJDER, 2021).

A ciência relata que a excitotoxicidade aguda pode ser mediada por uma provável despolarização excessiva da membrana pós-sináptica neuronal. Isto resultaria em um desequilíbrio osmótico quando contrabalançado por um influxo de Na^+ , Cl^- e água, levando à eventual ruptura das membranas celulares. Muitas linhas de pesquisas evidenciam e demonstram um aumento no glutamato e outros agonistas glutamatérgicos endógenos em doenças neurodegenerativas, sobretudo na DA (DONG, *et al.*, 2009).

2.4.4 Hipótese da Hiperfosforilação da Proteína Tau

A proteína Tau é expressa de forma mais abundantemente em axônios de neurônios do SNC, mas também pode ser encontrada no compartimento somatodendrítico de neurônios, oligodendrócitos e tecidos não neurais (HOLPER, *et al.*, 2022), e desempenha um papel importante na manutenção da morfologia e integridade neuronal. Logo, a fosforilação anormal ou hiperfosforilação formando emaranhado de

neurofibrilas e a consequente agregação da proteína Tau no cérebro, são características comum encontradas na DA (ŠIMIĆ, *et al.*, 2016).

A Tau com fosforilação reversível é um processo biológico normal em animais em hibernação e durante o sono. É possível ser observada em neurônios em desenvolvimento que têm naturalmente níveis de fosforilação de Tau semelhantes aos da Tau hiperfosforilada de cérebros com DA (WEGMANN, *et al.*, 2021). No entanto, a Tau anormalmente hiperfosforilada não só perde a sua atividade biológica e se dissocia dos microtúbulos, como também promove a sua polimerização, formando o emaranhado de neurofibrilas. Essa proteína normal é solúvel, porém, seus oligômeros hiperfosforilado são normalmente insolúveis e agregados, sendo tóxicos para os neurônios que os levam à morte neuronal e à demência (ALONSO, *et al.*, 1997), (NASERI, *et al.*, 2019). Na sua condição natural, a Tau é fosforilada nos seus resíduos de serina e treonina, e cerca de 20% da proteína pode sofrer fosforilação, pois constitui-se de um total de 80 resíduos de serina ou treonina e cinco resíduos tirosina que também são locais potenciais de fosforilação (JOHNSON & STOOOTHOFF, 2004).

A fosforilação da proteína Tau é normalmente facilitada por algumas quinases que transferem um grupamento fosfato do trifosfato de adenosina para os resíduos de aminoácidos propícios a serem fosforilados na Tau. Existem três tipos principais de quinases que estão envolvidas na fosforilação da Tau, as quinases dirigidas por prolina como por exemplo, Glicogênio Sintase Quinase 3β (GSK 3β), e quinases 5 dependentes de ciclinas (CDK5), as não prolina quinases direcionadas, como a Tau-tubulina quinase e por fim as tirosinas quinases (ROY, *et al.*, 2023).

2.4.5 Hipótese Neuroinflamatória

A liberação de moléculas pró-inflamatórias pode levar à disfunção sináptica, morte neuronal e inibição da neurogênese. Logo, a neuroinflamação geralmente se refere a uma resposta imune inflamatória no SNC que pode ser causada por vários motivos patológicos sendo esse processo marcado pela indução da produção de citocinas pró-inflamatórias (LENG & EDISON, 2021).

Estudos mais recentes evidenciam o envolvimento muito precoce deste mecanismo, podendo começar mesmo antes do surgimento das patologias descritas anteriormente como a proteína Tau e β -amiloide na patogênese de DA (PRATER, *et al.* 2023). No entanto, como a inflamação é a resposta protetora do corpo às lesões ou infecções, nesse caso, a inflamação é amplamente aceita como uma resposta celular padrão a muitas moléculas associadas a doenças produzidas endogenamente, incluindo β -amiloide e proteína Tau (PATANI, *et al.*, 2023).

A resposta inflamatória no SNC é mediada pela microglia e pelos astrócitos, que são células imunológicas macrófágicas residentes do SNC, que exercem funções na vigilância e na fagocitose. Quando ativados, eles atuam como a primeira linha de defesa contra patógenos. Além disso, a microglia também funciona como um estimulador para o reparo da mielina e remoção dos agregados de proteínas neurotóxicas (GRICIUC, *et al.*, 2013). A resposta inflamatória mediada pela microglia pode ser ativada por meio de receptores *toll-like* (TLRs) presentes na superfície celular. Os TLRs têm um papel importante na regulação da polarização dos macrófagos, indicando se essas células terão uma resposta clássica (M1) que possui uma alta atividade microbicida e pró inflamatória e/ou por um perfil alternativo (M2) que está relacionado ao reparo tecidual e a atividade anti-inflamatória (LI, *et al.*, 2022).

Na super ativação da resposta imune ou a inflamação crônica, a ativação contínua das células gliais provoca a superprodução de fatores inflamatórios, resultando em comprometimento neuronal. Uma vez desencadeadas por motivos patológicos, como morte neuronal, ou agregados proteicos, a microglia é ativada e começa a migrar para o local da lesão e inicia uma resposta imunológica, que pode ser um fator de iniciação da DA ou de intensificação, ou até de ambos os casos, na deposição anormal de β -amiloide no SNC (FRIKER, *et al.*, 2020).

Essas são as principais observações etiológicas que ressaltam a complexidade da interação entre idade e susceptibilidade a distúrbios cognitivos, principalmente relacionados a DA. Alinhado a isso há uma necessidade contínua de investigação científica e clínica para compreender melhor os fatores subjacentes a essa variabilidade e consequentemente, possam ser desenvolvidas estratégias de intervenção apropriadas.

2.5 Etiologia do transtorno depressivo

2.5.1 Hipótese Monoaminérgica

Uma das principais e a mais discutida no meio científico é a hipótese monoaminérgica. Essa postula que a depressão estaria associada ao déficit de neurotransmissores monoaminérgico como: noradrenalina, serotonina e dopamina no SNC (SCHILDKRAUT, 1967). O déficit de neurotransmissores monoaminérgicos pode estar associado à ação da Monoamina oxidase (MAO) sendo ela, uma flavoenzima, localizada na membrana externa das mitocôndrias (NICHOLS & NICHOLS, 2008). Existem duas isoformas funcionais que são denominadas Monoamina oxidase A e Monoamina oxidase B, essas catalisam a desaminação oxidativa das monoaminas inativando esses neurotransmissores (GRIMSBY, *et al.*, 1991).

A emoção é considerada um dos principais assuntos estudados quando se trata do transtorno depressivo, no entanto, é o menos conhecido entre todas as ciências da vida. Recentemente, muitos estudos associaram emoções a neurotransmissores monoaminas. Esses estudos sugerem que as emoções são mediadas por três neurotransmissores monoaminas, são eles: norepinefrina, dopamina e serotonina (LIANG, *et al.*, 2021). A depleção dos níveis de serotonina, norepinefrina e/ou dopamina no sistema nervoso central, pode ser considerado a base fisiopatológica subjacente da depressão.

Diversos fatores contribuem, para o déficit de monomaniacs do SNC. Além da ação de Monoaminas oxidases que metabolizam os neurotransmissores monoaminérgicos, existem fatores genéticos como, mutações genéticas ou variações nos genes envolvidos na síntese de neurotransmissores, metabolismo ou função do receptor que podem levar à redução dos níveis de serotonina, dopamina ou norepinefrina. Mutações no gene transportador de serotonina (SLC6A4) podem afetar a recaptação de serotonina e contribuir para a deficiência da mesma (NG, *et al.*, 2015).

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), é o principal neurotransmissor monoaminérgico. A modulação dos receptores da serotonina é considerada um fator crucial na patogênese da depressão, e atualmente são conhecidas sete subfamílias de

receptores 5-HT em mamíferos, (5-HT₁₋₇) e pelo menos quatorze subtipos de receptores foram identificados, a patogênese da depressão está associada a dois tipos de receptores 5-HT, são eles, 5-HTA e 5-HTB.

2.5.2 Hipótese do déficit GABAérgico

Evidências crescentes apontam para uma associação entre transtornos depressivos maiores e o déficit GABAérgicos, em que diversos estudos sugerem que o déficit GABAérgico está presente na etiologia dos transtornos depressivos (LLOYD, *et al.*, 1989). O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibitório cerebral que está presente em todos os níveis do neuroeixo que é composto pelo encéfalo e pela medula espinhal, e tem como função principal equilibrar e ajustar a neurotransmissão excitatória de vários sistemas neuronais. O GABA exerce seus efeitos pela ativação de duas classes de receptores totalmente diferentes, os receptores ionotrópicos (GABA A) e os metabotrópicos (GABA B), que são conhecidos como elementos chave de controle do estado de ansiedade (LUSCHER, *et al.*, 2011).

Os receptores GABA são canais iônicos pentaméricos compostos por quatro subunidades α , β , γ e δ . O receptor GABA tipo A é o mais abundante no cérebro humano adulto e é composto por duas subunidades $\alpha 1$, duas subunidades $\beta 2$ e uma subunidade $\gamma 2$ (MULLIGAN, *et al.*, 2019).

2.5.3 Hipótese da Resposta ao Estresse

A hipótese de que o estresse atua como gatilho para a depressão é corroborada por vários estudos que vêm sendo desenvolvidos ao longo dos anos. Os eventos estressantes da vida têm sido um foco importante da epidemiologia psiquiátrica, em particular, numerosas investigações encontraram uma correlação entre a ocorrência de eventos estressantes na vida e o subsequente início de um episódio do transtorno depressivo maior (SCHUTTER, 2012).

Nessa lógica, o transtorno depressivo também pode ser considerado como um mecanismo de defesa adaptativo em resposta ao estresse excessivo de forma

exacerbada. Foram observados em pacientes deprimidos esses fatos, como o resultado de um sistema biológico desregulado que não consegue restaurar a homeostase interna em resposta ao estresse. Tais observações levaram à ideia de que a depressão envolve comprometimento do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (KNORR, *et al.*, 2010).

O estresse promove a secreção do fator liberador de corticotrofina, que promove a secreção do hormônio adrenocorticotrófico pela hipófise anterior. O hormônio adrenocorticotrófico promove a secreção de glicocorticoides pela glândula adrenal, que leva à elevação de glicocorticoides no sangue e no líquido cefalorraquidiano (KAGEYAMA, *et al.*, 2021). Glicocorticoides elevados suprimem a secreção de corticotrofina através dos receptores de glicocorticoides no hipocampo e são revertidos para o nível normal, essa cascata é conhecido como *feedback* negativo do eixo HPA (GJERSTAD, *et al.*, 2018). O estresse eleva os níveis de glicocorticoides, e o glicocorticoide elevado diminui o volume do hipocampo, consequentemente a diminuição do volume do hipocampo pode induzir a falha do *feedback* negativo do eixo HPA, e a subsequente elevação adicional dos níveis de glicocorticoides e o agravamento da falha do eixo HPA resultam em transtorno depressivo (CONRAD, 2008).

2.6 Abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer

A estratégia de tratamento para DA, está baseada em três pilares, são eles: inibidores da AChE baseados na hipótese colinérgica; moduladores de receptores NMDA baseados na hipótese glutamatérgica; estratégias mais recentes inibidores da BACE1 e anticorpos para remoção de placas β -amiloides, ambos baseados na hipótese da cascata amiloide.

A maioria dos fármacos e os mais antigos disponíveis para tratamento da DA estão baseados na hipótese colinérgica, ou seja, são inibidores da AChE. Essas drogas são usadas para mediar e aumentar as transmissões colinérgicas do SNC, aumentando a transmissão neuro colinérgica, a qual neutraliza a depleção gradual do neurotransmissor acetilcolina aumentando a sua biodisponibilidade na fenda pós-sináptica (STANCIU, *et*

al., 2019). Atualmente, existem três medicamentos prescritos, como inibidores da AChE, donepezil, galantamina, rivastigmina figura 4.

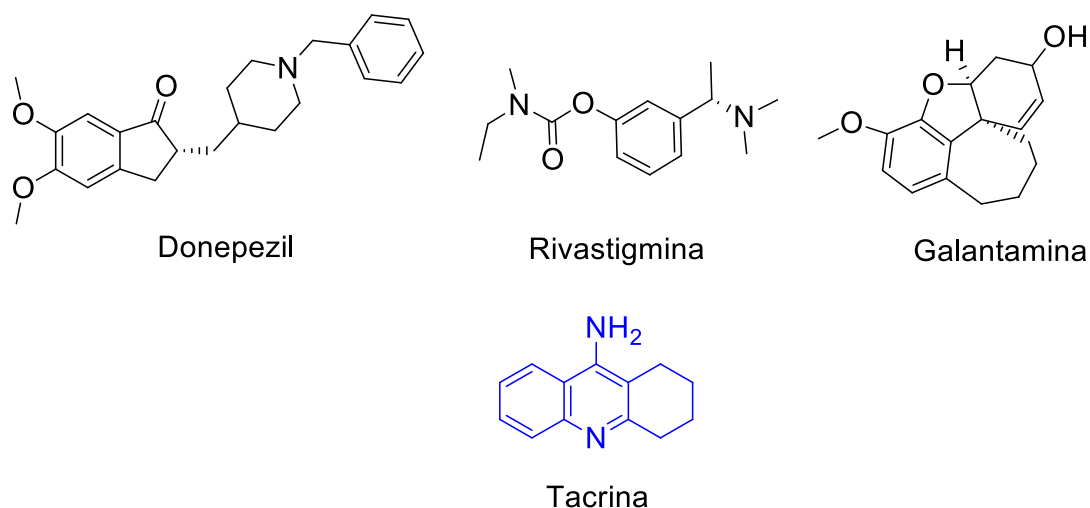


Figura 4: Inibidores da AChE disponíveis para tratamento da DA

A tacrina com o nome comercial Cognex[®], demonstrou inibir o metabolismo da acetilcolina e, portanto, estender sua atividade e elevar os níveis no córtex cerebral. No entanto, o uso extensivo de tacrina foi limitado, uma vez que mostrou vários efeitos colaterais e toxicidade. Assim, muitos esforços foram realizados para preparar análogos da tacrina para superar os efeitos adversos relacionados (VALLIANATOU, *et al.*, 2019).

Apesar da β -amiloide ser a hipótese mais discutida no meio científico, ainda há poucas terapias aprovadas e disponíveis. Atualmente existem dois fármacos que atuam na hipótese amiloide, baseados em anticorpos e com aprovação acelerada pela FDA (*Food and Drug Administration*), que interagem com o peptídeo β -amiloide anormal, com o intuito de ajudar a reduzir o número de placas no cérebro. O Aducanumab com o nome comercial Aduhelm[®] foi aprovado pela FDA em 2021, no entanto não teve os resultados esperados. Mais recentemente o Lecanemab, que também se liga com alta afinidade às placas amiloides e as elimina do cérebro foi aprovado para tratamento de pacientes com DA. E com o nome comercial de Leqembi[®] o primeiro anticorpo monoclonal liberado pela FDA para o tratamento da DA Figura 5.

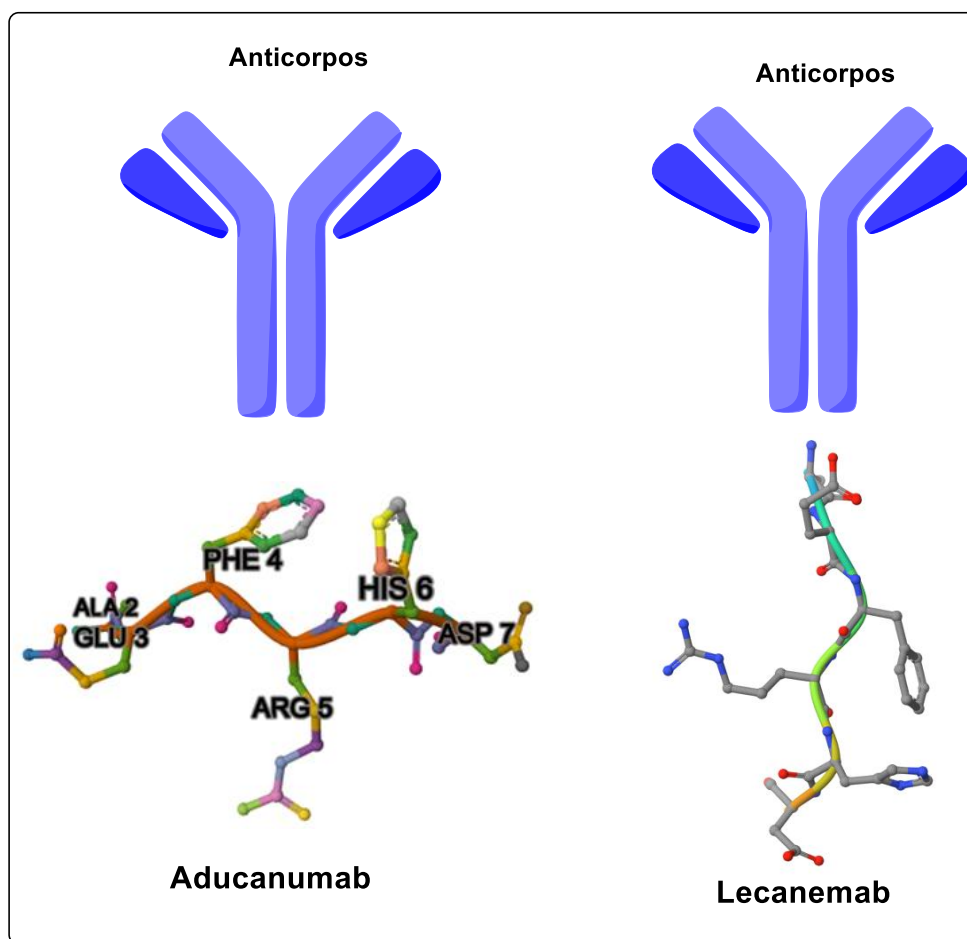


Figura 5: Estrutura peptídica do Aducanumab disponível no PDB código(6CO3), e Lecanemab, baseados em anticorpos monoclonais.

Outro fármaco disponível para o tratamento da DA é a memantina ou cloridrato de memantina Figura 6, com o nome comercial Heimer®. Este fármaco está associado à hipótese glutamatérgica, bloqueando os efeitos tóxicos associados ao excesso de glutamato e dessa forma, regulando a ativação do glutamato em receptores, via ação antagonista aos receptores NMDA.

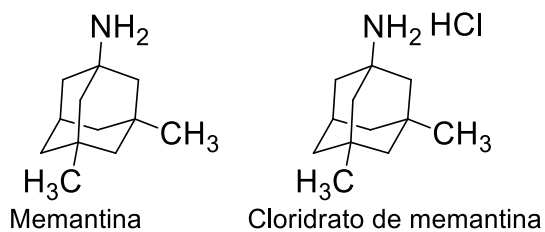


Figura 6: Estrutura da memantina e cloridrato de memantina inibidores antagonista de receptores NMDA.

Não existe tratamento definitivo para a DA que proporcione cura, os tratamentos existentes são apenas paliativos, estes consistem na prescrição de inibidores de acetilcolinesterase (COELHO, *et al.*, 2009). Os fármacos de primeira escolha para o tratamento da doença são os inibidores da AChE, porém estes causam grandes efeitos colaterais tais como, prisão de ventre, diarreia, gases, perda de apetite, dores musculares, náuseas, dor de estômago, vômitos, perda de peso, e possível hepatotoxicidade (SANT'ANA, *et al.*, 2018).

2.7 Estratégia de tratamentos para o transtorno depressivo

Uma variedade de classes farmacológicas e fármacos podem ser usados para tratar depressão, e sendo subdivididos por classes. São eles: inibidores da MAO, como moclobemida e clorgilina; inibidores da recaptação de serotonina, como imipramina e nortriptilina; inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como fluoxetina e sertralina; e inibidores de recaptação de noradrenalina como desipramina, (VISMARI, *et al.*, 2008). Com destaque para os multialvos moduladores e estimuladores de serotoninas como vortioxetina, com o nome comercial de Brintellix® e a vilazodona, com o nome comercial de Viibryd® Figura 7. A vortioxetina é um antidepressivo com atividade multimodal, atualmente aprovado para o tratamento do transtorno depressivo da classe dos moduladores de serotonina (D'AGOSTINO, *et al.*, 2015).

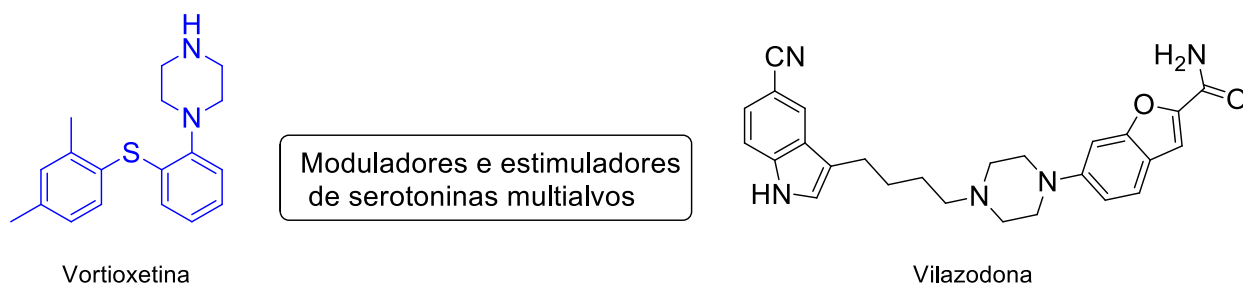


Figura 7: Estrutura da Vortioxetina e da Vilazodona, moléculas multialvos.

Os fármacos mais utilizados são os da classe dos tricíclicos. Eles exercem sua atividade modulando cerca de 5 vias distintas de neurotransmissores. Esses medicamentos funcionam inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina nos

terminais pré-sinápticos, resultando em concentrações elevadas desses neurotransmissores na fenda sináptica (HILLHOUSE & PORTER, 2015). O aumento dos níveis de norepinefrina e serotonina na sinapse pode contribuir para o efeito antidepressivo (BECK & ALFORD, 2011). Os tricíclicos têm um perfil farmacológico diversificado com ação farmacológica significativa em dois transportadores de recaptação, e três proteínas receptoras, diferentemente de outras classes de antidepressivos, que são classificados com base no seu mecanismo de ação (MORENO, *et al.*, 1990).

2.8 Desafios clínicos e farmacológicos no manejo do transtorno depressivo

Os medicamentos disponíveis até o momento na sua grande maioria seguem a tendência de fármaco de um alvo só e não são capazes de controlar eficazmente a complexa fisiopatologia da depressão (SINGH, *et al.*, 2022). Apesar de existirem todas essas classes de medicamentos antidepressivos, todos convergem para produzir um aumento imediato nas concentrações de neurotransmissores monoaminas, no entanto, ainda existe uma população de pacientes que não responde a esses medicamentos (LEE, *et al.*, 2010).

Os inibidores de MAO e moduladores de recaptação de monaminas têm como efeitos adversos principais, a hipotensão ortostática grave, insônia, aumento de peso, edema e disfunção sexual, além de induzirem uma crise hipertensiva se os pacientes ingerirem alimentos com tiramina (HILLHOUSE & PORTER, 2015). Entretanto, os tricíclicos têm como efeitos colaterais anticolinérgicos que são comuns, entre eles: boca seca, visão turva, obstipação e retenção urinária (KING & ASHRAF, 2018).

Nesse contexto a vortioxetina é um antidepressivo multimodal aprovado para o tratamento do TDM, atuando como inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) e modulador de diversos receptores serotoninérgicos, como agonista 5-HT_{1A}, antagonista 5-HT₃ e 5-HT₇, e parcial agonista 5-HT_{1B} (BANG-ANDERSEN *et al.*, 2011). A eficácia antidepressiva da vortioxetina não é universal, embora haja evidências de melhora precoce em domínios cognitivos, o efeito antidepressivo completo geralmente

requer de duas a quatro semanas de tratamento (THASE *et al.*, 2015), o que representa uma limitação em casos que demandam início de ação mais rápido.

Além disso do ponto de vista farmacocinético, a vortioxetina é rapidamente metabolizada pelo complexo CYP e principalmente pela enzima CYP2D6 tornando-a com uma baixa biodisponibilidade. Assim, o uso concomitante de inibidores ou indutores dessa isoenzima pode exigir ajuste de dose, além do risco de variabilidade interindividual em pacientes com diferentes perfis metabólicos (CHEN *et al.*, 2018) Figura 8.

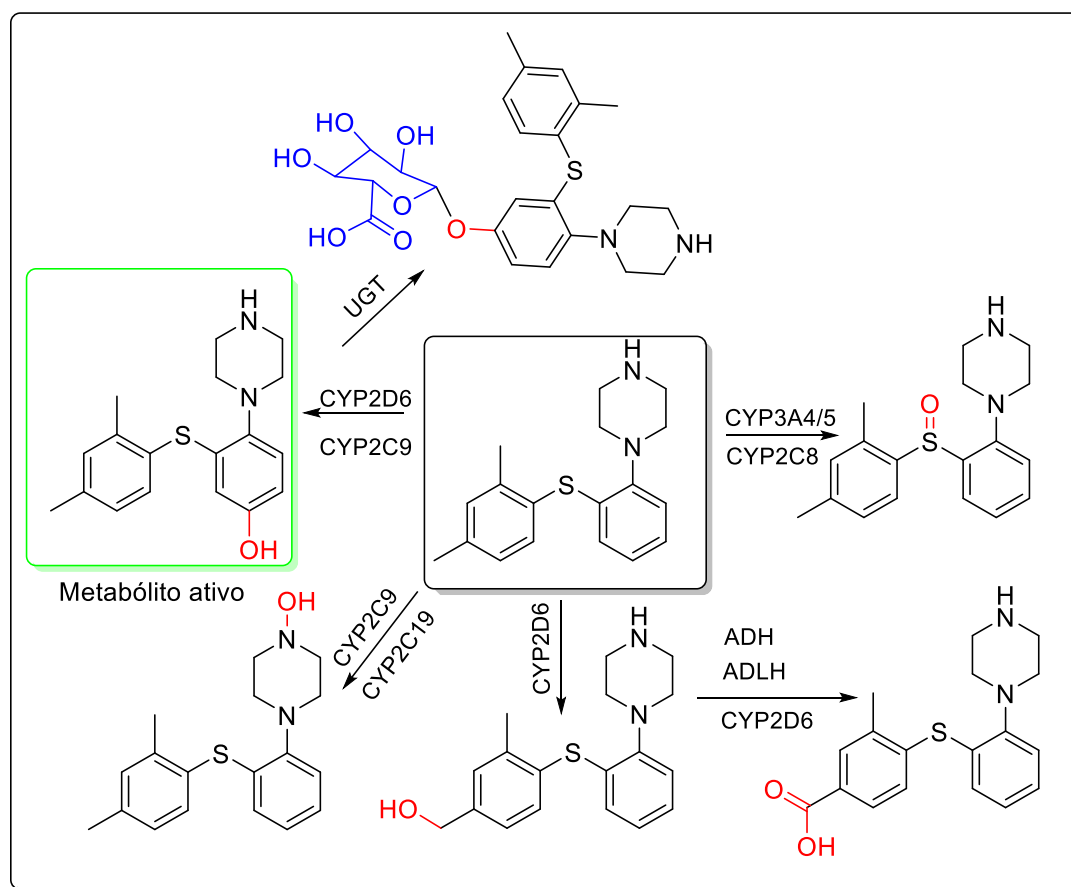


Figura 8: Metabolização enzimática da vortioxetina via citocromo P450 (CYP) 2D6, CYP3A4/5, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, álcool desidrogenase (ADH), aldeído desidrogenase (ALDH) e uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT). Adaptado (CHEN *et al.*, 2017).

Outro fator limitante é o custo elevado da vortioxetina, principalmente em comparação com antidepressivos de primeira linha mais acessíveis, como os ISRS clássicos (fluoxetina, sertralina), o que pode dificultar sua ampla adoção em sistemas públicos de saúde ou por populações de baixa renda (KENNEDY *et al.*, 2016).

Portanto, embora a vortioxetina represente um progresso no tratamento do transtorno depressivo maior, sua utilização ainda é limitada por fatores como eficácia variável, custo, restrições populacionais, metabolismo dependente do CYP, efeitos colaterais e ausência de biomarcadores preditivos.

2.9 Limitações e desafios terapêuticos no tratamento da doença de Alzheimer

Apesar da intensa investigação dos mecanismos de patogênese da DA durante as últimas décadas, pouco foi alcançado em termos de tratamentos. Os principais agentes terapêuticos utilizados para a DA são os inibidores da AChE. Enormes esforços têm sido feitos para investigar o desenvolvimento de medicamentos para a DA, ainda assim, são escassos os avanços na geração de medicamentos aprovados para prevenir ou curar a doença.

As drogas anticolinesterásicas têm como objetivo principal compensar a deficiência do neurotransmissor acetilcolina, no cérebro, ajudando a restaurar os níveis de acetilcolina no SNC. Embora esses medicamentos possam reduzir temporariamente os sintomas da DA, eles não podem impedir a progressão dos danos cerebrais. Isso se deve ao fato de que os mecanismos moleculares precisos da DA ainda não são totalmente compreendidos. Todavia, atualmente está claro que a DA é uma doença multifatorial, de natureza muito complexa, necessitando de fármacos com ação multimodal ou multialvo (MAKHAEVA, *et al.*, 2020).

O tratamento convencional, que implementa inibidores da colinesterase, há muito tempo é considerado a escolha de primeira linha para o tratamento da DA leve a moderada, pois, por muito tempo foi o único disponível. No entanto não estão livres de efeito adversos, o espectro de toxicidade pode variar de paciente para paciente, o que também pode ser aumentado pelo tipo de inibidor da colinesterase ao qual o paciente é exposto.

Dessa forma, a tacrina é um exemplo que teve seu uso descontinuado devido a efeitos adversos graves que se manifestaram como lesão hepática induzida pelo medicamento. Postula-se que a hepatotoxicidade da tacrina surge da sua biotransformação hepática, já que ela é rapidamente metabolizada por enzimas do

complexo citocromo P450 (CYP) (MCENENY-KING, *et al.*, 2017). Estima-se que a principal via metabólica da tacrina é a hidroxilação pelo CYP1A2, dando origem a derivados 1-, 2-, 4- e 7-hidroxi (Figura 9). É amplamente descrito que o principal causador da hepatotoxicidade da tacrina é o metabólito 7-hidroxitacrina, pois ele pode ser um precursor do metabólito quinona o qual é muito reativo causando lesões hepáticas (NOVAK, *et al.*, 2023).

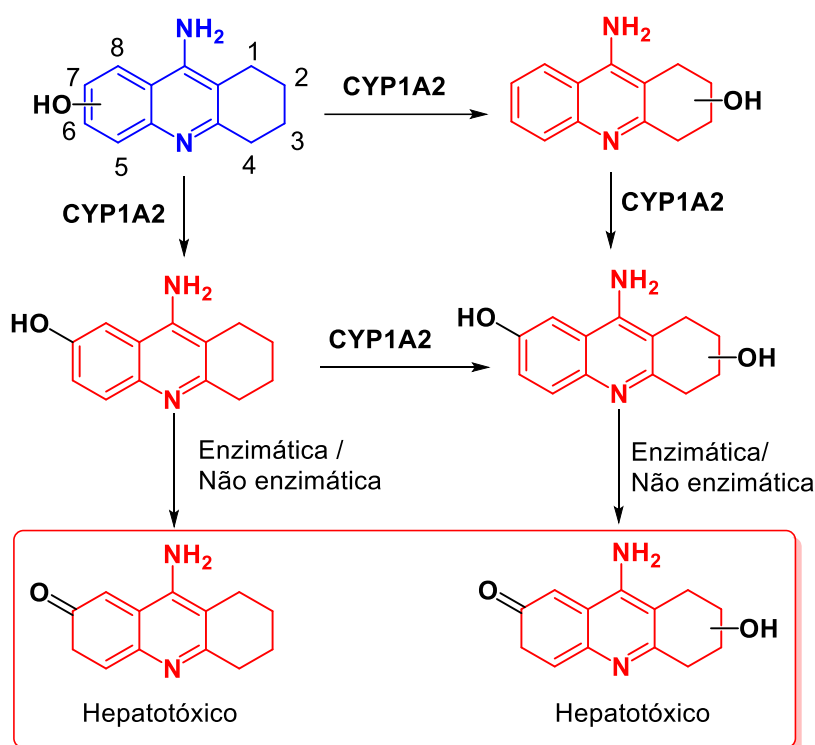


Figura 9: Rota metabólica do mecanismo de toxicidade da tacrina, Adaptado McEneny-King, *et al.*, 2017.

2.10 Bioquímica e propriedades do Selênio

A importância biológica essencial do selênio está associada à sua ocorrência em proteínas e enzimas. Além disso, o selênio é um oligoelemento dietético essencial, que em determinados momentos desempenha um papel antioxidante. Foram identificadas várias enzimas dependentes de selênio nas quais o centro ativo contém esse elemento químico, na forma de porção selenocisteína. (MESSARAH, *et al.*, 2012).

As selenoenzimas mais conhecidas e caracterizadas que ocorrem comumente em mamíferos são a glutathiona peroxidase, a selenoproteína P e a tiroxina 5-desiodinase. A glutathiona peroxidase e a selenoproteína P, são enzimas antioxidantes que catalisam reações redox, como a redução de hidroperóxidos nocivos usando duas moléculas de glutathiona. Além disso, estudos relatam que compostos contendo selênio apresentam atividade mimética à enzima glutathiona peroxidase, que catalisam a redução de radicais livres de hidroperóxidos e peroxinitritos funcionando como protetor celular do estresse oxidativo (BURK & HILL, 2015). Pesquisas demonstraram que o selênio é essencial para o funcionamento adequado do cérebro, e que este pode influenciar em várias patologias que afetam o sistema nervoso central em pacientes idosos (CARDOSO, *et al.*, 2015).

Diante disso, sabendo dos respectivos mecanismos de ação das moléculas supracitadas, neste trabalho foi proposto a modificação molecular de fármacos. A proposta desse trabalho é de um estudo teórico agregado a síntese de novas moléculas, partindo da tacrina como molécula alvo, para a doença de Alzheimer e vortioxetina como molécula alvo para depressão.

A técnica de modificação molecular é um processo empregado na descoberta de novos fármacos. Esse método envolve a utilização de uma substância química, pré-estabelecida e com ação biológica bem caracterizada, como protótipo para criação de análogos, homólogos ou congêneres estruturais (ZHOU & ZHONG, 2017) (KOROLKOVAS, 1988).

2.11 Planejamento racional de fármacos

O design racional de fármacos é um conjunto de diversas estratégias científicas concebidas por pesquisadores para desenvolver novos compostos químicos adequados para uso terapêutico, no qual o alvo biológico é conhecido em detalhes e, em alguns casos, a estrutura de moléculas bioativas previamente conhecidas também é utilizada (LI, *et al.*, 2021). Essa abordagem é crucial na descoberta de fármacos, particularmente para doenças multifatoriais com alta complexidade fisiopatológica, como a doença de Alzheimer (DA) e o transtorno depressivo maior.

Dentre os métodos utilizados no design racional de fármacos, destacam-se o *structure-based drug design* (SBDD) e o *ligand-based drug design* (LBDD). O SBDD baseia-se no conhecimento estrutural da estrutura tridimensional e das biomoléculas-alvo, tipicamente obtido por cristalografia de raios X ou espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), e utiliza orientação sistemática para o design de compostos com espessura e seletividade ideais (WEI, & MCCAMMON, 2024). Enquanto a estratégia LBDD utiliza dados experimentais ou computacionais de compostos conhecidos para prever e modelar a atividade de novos compostos por meio de relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR), farmacóforo e outros métodos estatísticos figura 10 (FERREIRA, *et al.*, 2015).

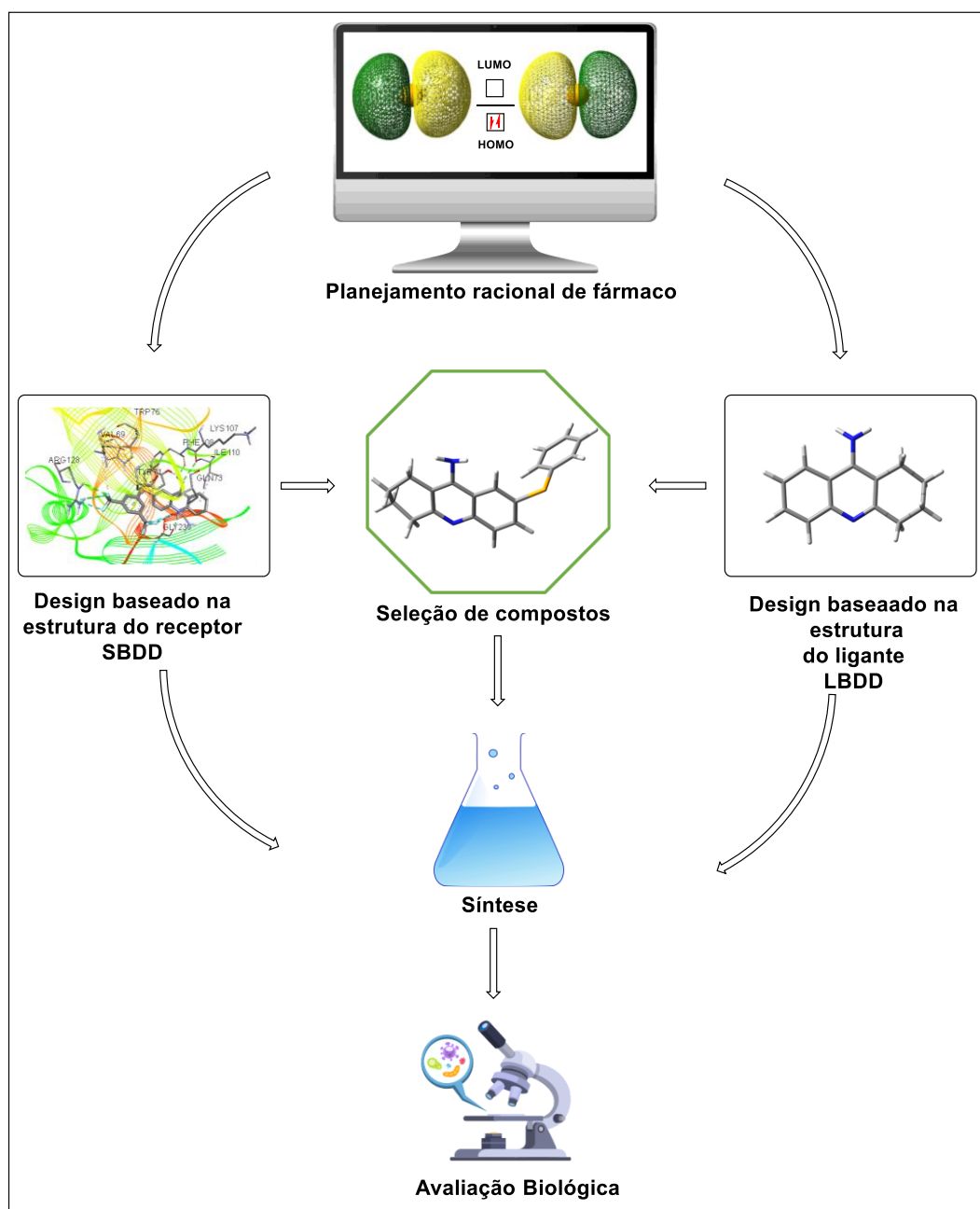


Figura 10: Ciclo do planejamento racional de fármacos: planejamento, seleção, síntese e avaliação de compostos guiadas por abordagens SBDD e LBDD.

Além disso, o design racional de fármacos moderno integra um robusto conjunto de ferramentas *in silico*, como docking molecular, dinâmica molecular e cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Esses cálculos permitem prever a conformação molecular mais favorável no sítio ativo, obter uma estimativa das interações intermoleculares, calcular a força das ligações químicas, os parâmetros de

reatividade e as propriedades eletrônicas relevantes para a estimativa farmacológica de novas moléculas. (CHANG *et al.*, 2022)./

Outra parte fundamental da etapa de planejamento racional é o estudo inicial das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, examinando parâmetros ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) específicos. Essa estratégia busca identificar moléculas com alta atividade biológica, mas que também apresentem propriedades adequadas para serem convertidas em um fármaco seguro e eficaz (LI *et al.*, 2019).

A aplicação combinada dessas metodologias é de especial interesse para o design de fármacos multialvo, que são destinados a modular, simultaneamente, diferentes vias fisiopatológicas, obtendo efeitos terapêuticos amplificados e possivelmente, reduzidos efeitos adversos. Este conceito recebe muita atenção, particularmente no campo de tratamento de doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, pois as abordagens terapêuticas atuais disponíveis são falhas (SALMAN, *et al.*, 2021).

2.12 Fármacos contendo selênio: potencial terapêutico e implicações farmacológicas

O selênio é um elemento essencial, com papel na homeostase celular, e está envolvido em diversos processos biológicos, como os realizados por selenoproteínas como por exemplo, glutathione peroxidase e selenoproteína P, que desempenham funções redox/antioxidantes no organismo (BURK & HILL, 2015; MESSARAH, *et al.*, 2012). Além de sua função endógena, o selênio tem ganhado grande destaque na química medicinal como um promissor fármaco, devido ao seu uso como um princípio ativo sintético para a construção de novos agentes terapêuticos.

A incorporação de átomos de selênio em moléculas bioativas pode levar a mudanças significativas em suas características físico-químicas e eletrônicas, como reatividade molecular, distribuição de densidade eletrônica e comportamento farmacocinético (ZHOU & ZHONG, 2017). Compostos contendo selênio frequentemente apresentam atividade antioxidante, atividade redox, efeitos anti-inflamatórios e

neuroprotetores, além de potencial modulação de processos celulares relacionados ao estresse oxidativo e à inflamação, mecanismos relatados na fisiopatologia da doença de Alzheimer e transtornos depressivos (CARDOSO, *et al.*, 2015; MAKHAEVA, *et al.*, 2020).

Do ponto de vista químico, os compostos selenados podem apresentar vantagens relacionadas à sua versatilidade estrutural como a capacidade de mimetizar a ação das enzimas com atividades antioxidantes, como a glutathione peroxidase, além de conferir proteção contra radicais livres e espécies reativas de oxigênio (BURK & HILL, 2015). Adicionalmente, modificações moleculares envolvendo a inserção de grupos selenados podem resultar em melhorias na afinidade de ligação aos alvos terapêuticos, alteração no perfil de solubilidade, e modulação da lipofilicidade e da permeabilidade, parâmetros essenciais para a biodisponibilidade oral e penetração em tecidos alvo como a barreira hemato encefálica, no sistema nervoso central (LUO, *et al.*, 2014).

No desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, o selênio tem sido explorado tanto como um substituto de bioisótero quanto como um átomo central em novos andaimes moleculares, com o objetivo de aumentar a atividade terapêutica, bem como reduzir os efeitos colaterais dos fármacos tradicionais (ZHOU & ZHONG, 2017).

3 HIPÓTESE

Este trabalho parte da hipótese de que a alteração molecular de fármacos aplicados no tratamento de DA e depressão, através da adição de porções selenadas, pode levar ao desenvolvimento de novos compostos com uma reforçada atividade antioxidante, potencial atividade multialvo e reduzida toxicidade, principalmente em relação à hepatotoxicidade evidenciada nos tratamentos tradicionais.

Para investigar essa hipótese, será adotada uma abordagem multidisciplinar que combina planejamento racional de fármaco via teoria do funcional da densidade (DFT), estudos de *Docking* molecular, simulações de dinâmica molecular, predições farmacocinéticas e toxicológicas *in silico*. Os compostos mais promissores serão sintetizados e caracterizados estruturalmente, com o objetivo de viabilizar futuros estudos biológicos *in vitro* e *in vivo*. Aqueles, assim, são expectados a contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, seguras e capazes de agir

concomitantemente sobre vários alvos moleculares da depressão e da Doença de Alzheimer.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Planejar, sintetizar e avaliar as propriedades teóricas físico-químicas de derivados de fármacos utilizados como antidepressivos e contra doença de Alzheimer.

4.2 Objetivos específicos

- Propor modificações moleculares de fármacos;
- Identificar e caracterizar as propriedades físico-química de derivados;
- Realizar estudos de *Docking* molecular e dinâmica molecular;
- Estudar a relação entre estrutura e atividade destes compostos;
- Sintetizar os compostos aplicando técnicas de planejamento racional e química combinatória;
- Realizar ensaios biológicos para avaliar a atividade biológica antidepressiva e doença de Alzheimer em colaboração com grupos parceiros.

5 METODOLOGIA

O processo de planejamento de novos derivados contendo selênio, teve como ponto de partida os estudos de influências da reatividade molecular e atividade *in silico*, originando assim compostos, os quais foram propostos seus aspectos químicos estruturais de derivados contendo grupos funcionais de diferentes características. Além disso, estes compostos foram submetidos aos estudos *in silico* de propriedades farmacocinéticas e de toxicidade, visando identificar características e perfis limitantes de continuidade de cada derivado às demais etapas de desenvolvimento do trabalho (Figura 11).

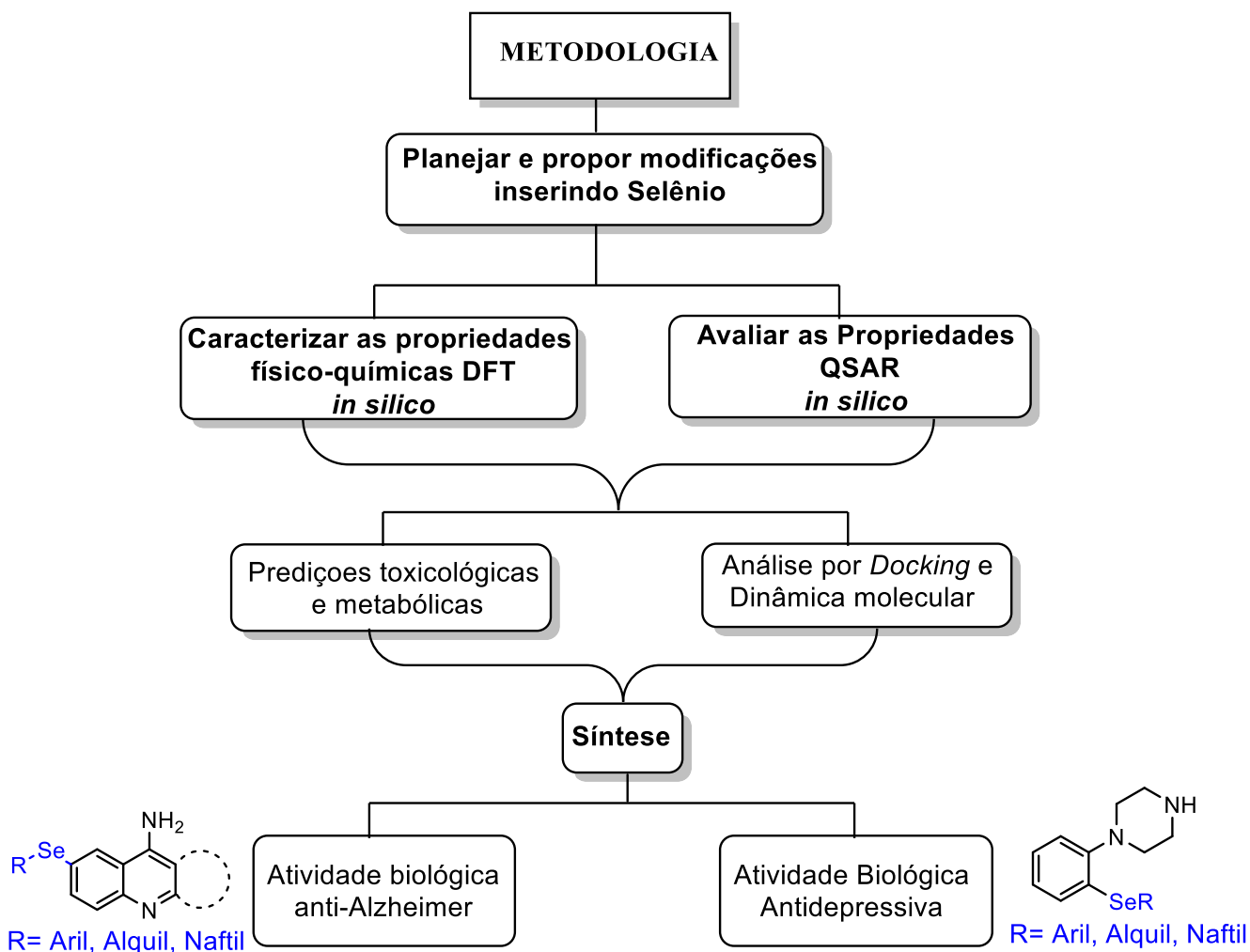


Figura 11: Organograma da metodologia aplicada para o desenvolvimento desse trabalho.

5.1 Estudos teóricos e planejamentos

O método TFD (Teoria da Densidade Funcional), o funcional B3LYP restrito será usado para todos os compostos na forma neutra e suas formas catiônicas quando avaliadas, e o funcional B3LYP irrestrito (UB3LYP). As novas estruturas foram submetidas à análise conformacional pelo método semiempírico PM3 (Terceira Parametrização) empregado na otimização de geometria para obtenção de estruturas de menor energia mais estáveis, bem como, parâmetros teóricos relevantes para o estudo da relação entre estrutura e atividade quantitativa molecular (QSAR). Os cálculos de propriedades eletrônicas tais como orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO), parâmetro relacionado com a capacidade doadora de elétrons que caracteriza compostos como nucleofílico. Já o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), está relacionado com a capacidade aceptora de elétrons que caracteriza um eletrófilo (FRISCH *et al.*, 2004). Para compostos gerados após a abstração de um elétron (mecanismo SET) e abstração homolítica do átomo de hidrogênio (mecanismo HAT), são estudados para a avaliação do potencial redox e capacidade antioxidante, respectivamente.

Para nossos estudos, foram verificados os seguintes descritores disponíveis dentro do HyperChem e do PM3: Energia Total (eV); Energia de Ligação (eV), Energia Eletrônica (eV); Energia de Hidratação (kcal mol⁻¹); Refratividade; Polarizabilidade Molecular (a.u.); Momento de Dipolo (D); Coeficiente de partição (LogP) Orbital de fronteira mais alto ocupado (HOMO) (eV); orbital de fronteira mais baixo desocupado (LUMO) (eV); Eletronegatividade de Mullikan (eV) (PARR, *et al.*, 1989). O potencial de ionização (PI) é calculado como a diferença de energia entre a molécula neutra (EM0) e o respectivo cátion radical livre (EM•+) (Equação 1).

$$PI = [EM\bullet+] - [EM0] \quad (1)$$

Densidades de spin, foi calculada usando os pacotes Gaussview e Gaussian 2009 (FRISCH, *et al.*, 2004), (TFD), no nível B3LYP (PARR *et al.* 1989) com o conjunto de base 6-31+ G** (HEHRE, 1986). Foram propostos 19 derivados com modificações estruturais da tacrina para aprimorar suas propriedades farmacológicas, aumentando a

eficácia multialvo e a inibição da acetilcolinesterase, com intuito de reduzir a sua toxicidade clínica, e em contra partida aumentar a seletividade figura 12.

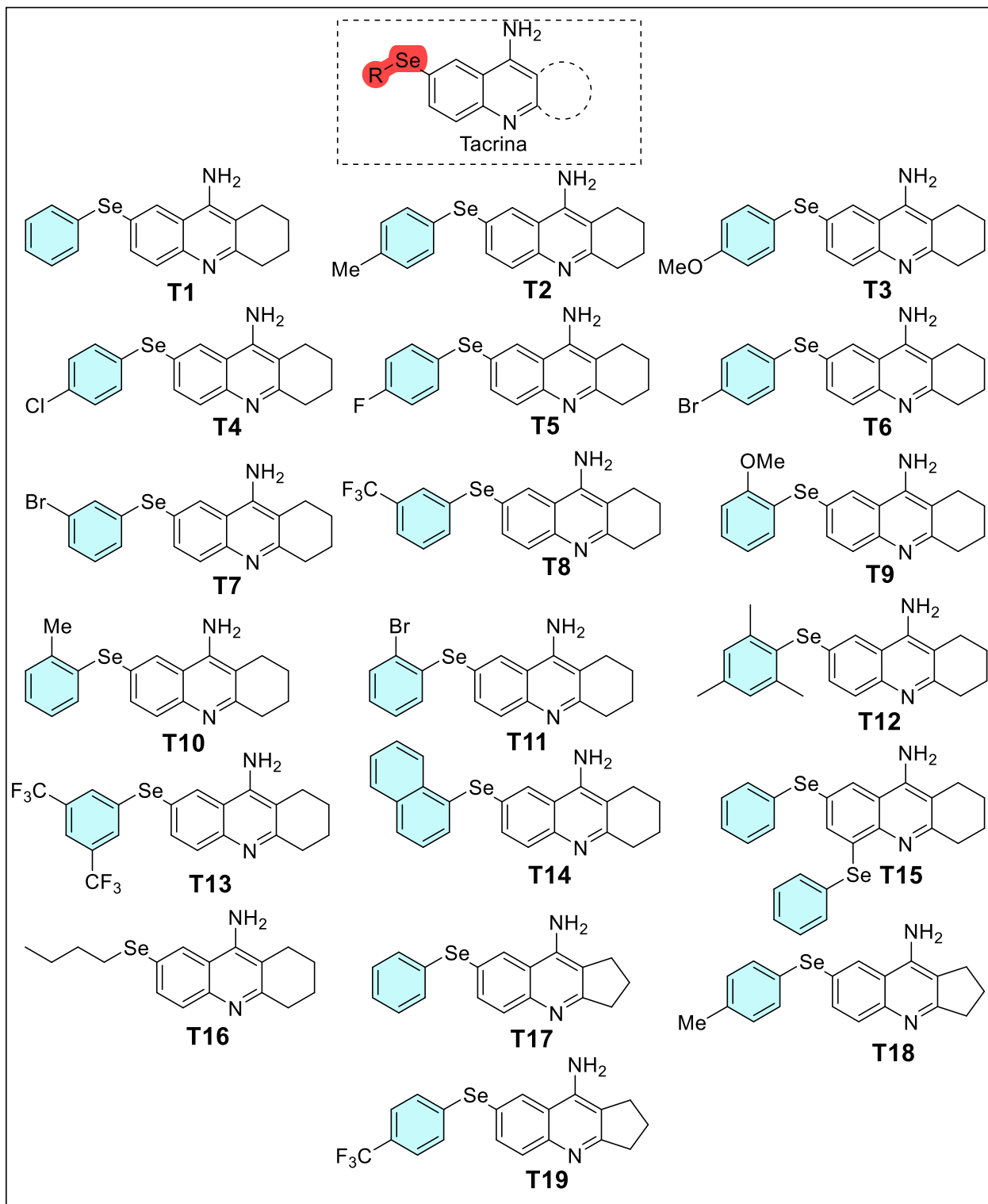


Figura 12: Estruturas propostas dos derivados da tacrina.

Foram propostos também 17 derivados com modificações estruturais da vortioxetina inserindo selênio para aprimorar suas propriedades farmacológicas, conforme mostrado na figura 13.

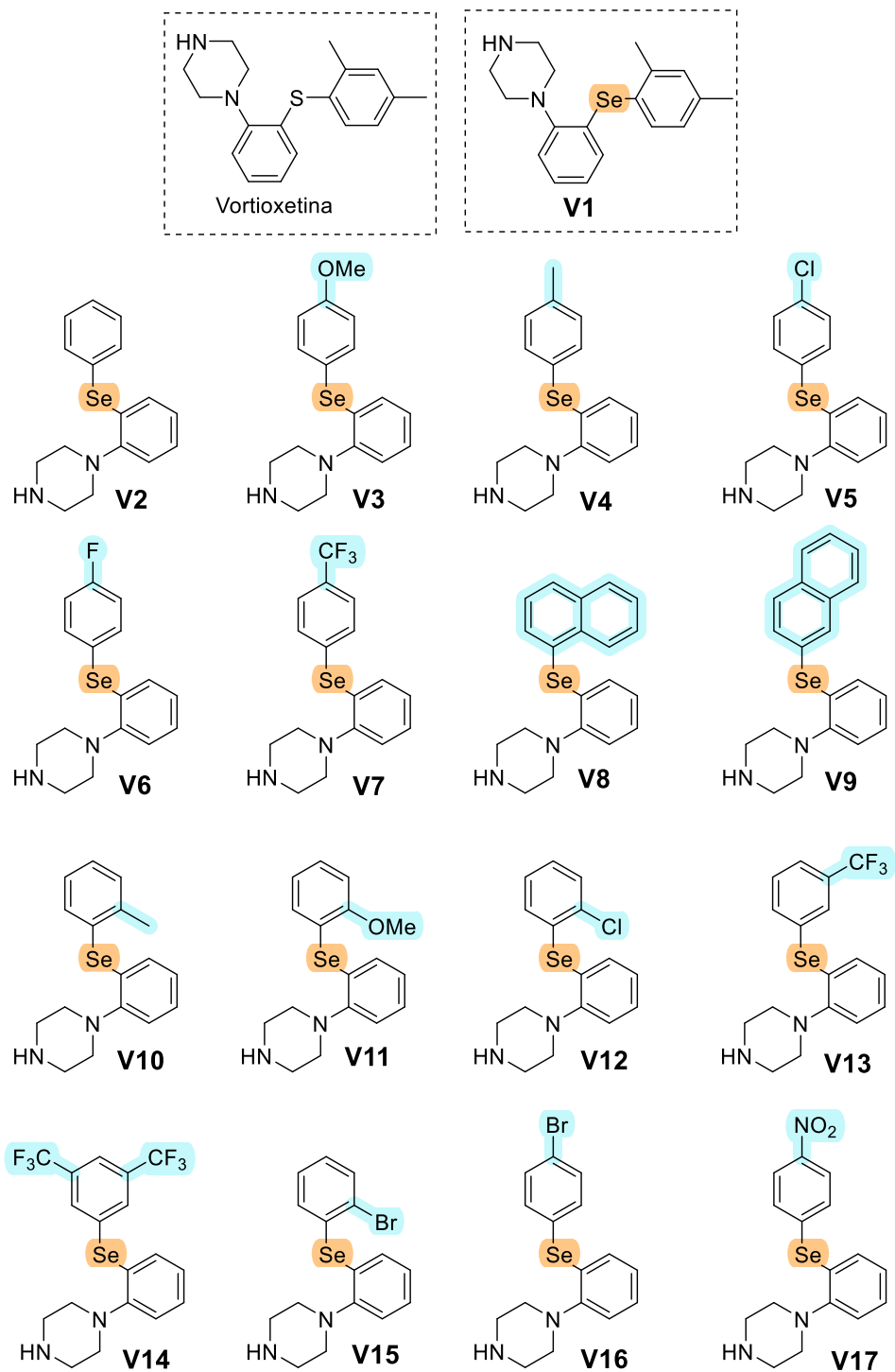


Figura 13: Estruturas propostas dos derivados da vortioxetina.

5.2 Predição metabólica e toxicidade

A previsão de metabolismo foi realizada utilizando as ferramentas computacionais como PreADMET, Metatox e Xenosite (CUNHA *et al.*, 2015), esses métodos se configuram como métodos rápidos, interativos, confiáveis e amplamente utilizados no meio científico para o planejamento e desenvolvimento de fármacos. Utilizamos também o software Derek Nexus e o ADMET Predictor® 11.0 (SIMALATION PLUS, 2024), para predição metabólica e de toxicidade. O software DEREK realiza uma avaliação abrangente sobre a probabilidade de toxicidade, utilizando regras especializadas em toxicologia aplicadas aos dados extraídos de bases de conhecimento específicas através da interface do programa. A uniformização da estrutura no software emprega um conjunto de regras de transformação que abrange, entre outros aspectos, a percepção de aromaticidade, a conversão de nitrogênios pentavalentes e a eliminação de estereoquímica específica. O propósito dessa padronização é interpretar as estruturas de forma mais precisa, visando aprimorar as previsões (DOBO *et al.*, 2012).

Estas técnicas permitem a identificação do comportamento das moléculas como inibidores ou substratos importantes de enzimas do complexo CYP P-450, como por exemplo: CYP3A4; CYP2C9 e CYP2D6, assim como das principais enzimas envolvidas na excreção, UDP-glicuronosiltransferase (UGT) e a sulfotransferase (SULT) que são metabolizadoras de fase II. A predição do comportamento frente às rotas metabólicas é importante para se avaliar as prováveis enzimas envolvidas e a regiosseletividade em pontos específicos das moléculas e suas implicações no processo de eliminação e toxicidade (HODGSON, 2001; LEE *et al.*, 2004; MATLOCK *et al.*, 2015; RUDIK *et al.*, 2017).

5.3 Docking molecular

Os estudos de *docking* proteína-ligante foram realizados com base nas estruturas cristalinas de proteínas alvos conhecidas como Monoaminoxidases e acetilcolinesterase extraídas do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB).

O estudo de *docking* molecular foi realizado com o auxílio do programa AutoDock Vina (MORRIS *et al.*, 2009), e a interface gráfica PyRx (DALLAKYAN; OLSON, 2015). O AutoDock é um conjunto de ferramentas que permitem a predição da interação entre ligante-macromolécula. Para identificar as possíveis combinações ligante-macromolécula, o programa possui 3 opções de algoritmos: SA (*Simulated Annealing*), GA (*Genetic Algorithm*) e LGA (*Lamarckian Genetic Algorithm*). Nesse trabalho, o algoritmo de busca utilizado foi o Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA), que apresenta os melhores resultados na busca do mínimo global (MORRIS *et al.*, 2009; TURNER *et al.*, 2000).

Foi aplicada a função de escore de energia para determinar a energia livre de ligação nas interações entre os derivados da tacrina e vortioxetina e seus respectivos alvos biológicos utilizando o PyRx 0.8.30. A avaliação de cada posição (conformação + orientação) dos ligantes também foi levada em consideração na escolha dos melhores valores de score, assim como na análise da afinidade de ligação, empregando o AutoDock 4.2 / Vina 1.1.2 para investigar a seletividade (e a afinidade de ligação) dos derivados desenvolvidos. Compostos coo-cristalizados junto às estruturas alvos foram utilizados como modelos ou controles positivos de inibição e interação com as enzimas alvos. As energias livres de ligação são apresentadas em valores negativos de Kcal/mol, onde valores em módulo mais altos indicam maior liberação de energia resultante de um número aumentado de interações com os aminoácidos do sítio ativo das enzimas. As coordenadas espaciais usadas para delimitar o sítio de ligação da AChE e sua isoforma BuAChE, assim como para BACE1 e BACE2 estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Coordenadas e tamanhos do local ativo das enzimas empregadas na pesquisa sobre a interação dos derivados da tacrina sugeridos com os alvos enzimáticos, conforme os dados obtidos durante a validação molecular.

Receptor	Ligante	Coordenadas Centrais	Dimensões da <i>Grid box</i>
AChE (PDB: 7E3I) <i>Homo sapiens</i>	Tacrina	X= 48.55 Y=-40.53 Z=-29.92	X= 15.44 Y=15.03 Z=14.95
BuAChE (PDB: 4BDS) <i>Homo sapiens</i>	Tacrina	X= 132.97 Y= 115.85 Z= 41.29	X= 19.14 Y= 19.98 Z= 19.95
BACE1 (PDB: 4XXS) <i>Homo sapiens</i>	CFA	X= 17.12 Y= -38.67 Z= 9.26	X= 25.0 Y=25.0 Z=25.0
BACE2 (PDB: 1FKN) <i>Homo sapiens</i>	OM99-2	X= 10.46 Y= -2.50 Z= 0.15	X= 25.0 Y=25.0 Z=25.0

Já as coordenadas espaciais usadas para delimitar o sitio de ligação da MAO-A e sua isoforma MAO-B, assim como para os receptores 5-HT3A e 5-HT1B estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Coordenadas e tamanhos do local ativo das enzimas empregadas na pesquisa sobre a interação dos derivados da Vortioxetina sugeridos com os alvos enzimáticos, conforme os dados obtidos durante a validação molecular.

Receptor	Ligante	Coordenadas Centrais	Dimensões da <i>Grid box</i>
MAO-A (PDB: 2Z5Y) <i>Homo sapiens</i>	Harmina	X= -34,02 Y=-30,85 Z=-20,68	X=70,23 Y=59,97 Z=74,01
MAO-B (PDB: 4BDS) <i>Homo sapiens</i>	Safinamida	X= 51,72 Y= 155,92 Z= 27,99	X=12,48 Y=12,98 Z=13,25
5-HT3A (PDB: 2YME) <i>Homo sapiens</i>	Granisetrona	X= 5,39 Y= -7,45 Z= 72,12	X= 15,12 Y=15,56 Z=15,13
5-HT1B (PDB: 6G79) <i>Homo sapiens</i>	Donitriptano	X= 94,77 Y= 53,59 Z= 64,22	X= 20,10 Y=22,11 Z=20,09

A análise das interações entre os diferentes resíduos de proteína e os ligantes, incluindo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, eletrônicas e aromáticas, foi realizada utilizando o software Discovery Studio Modeling Environment (BIOVIA, 2016).

5.4 Dinâmica molecular

Simulações de dinâmica molecular (DM) são metodologias de mecânica molecular que buscam aproximações simples baseadas na física Newtoniana para simular movimentos atômicos reduzindo, assim, a complexidade computacional. A DM proporciona a obtenção de modelos moleculares bastante similares com a realidade biológica, visto que, podem descrever características como a flexibilidade molecular e simular o efeito da temperatura (DURRANT & MCCAMMON, 2011).

As simulações foram conduzidas para avaliar a estabilidade dos complexos ao longo do tempo. Topologias de ligantes para cada complexo foram preparadas usando o servidor AnteChamber PYthon Parser interface (ACPYPE) (KAGAMI *et al.*, 2023; SOUSA DA SILVA & VRANKEN, 2012), que atribui cargas e parametrizações de campo de força

a pequenas moléculas orgânicas com base no Campo de Força Âmbar Generalizado (GAFF). A estrutura da proteína foi otimizada antes das simulações de MD. A ferramenta PDB2PQR versão 3.6.2, disponível através do servidor *Adaptive Poisson-Boltzmann Solver* (APBS) (DOLINSKY *et al.*, 2007; JURRUS *et al.*, 2018), foi empregada para este propósito. A estrutura foi processada para atribuir estados de protonação de aminoácidos em pH 7,4 usando o algoritmo PROPKA integrado ao PDB2PQR. Além disso, as ligações de hidrogênio foram otimizadas, as moléculas de água foram removidas e as cargas atômicas foram atribuídas de acordo com o campo de força AMBER.

Todas as simulações foram realizadas utilizando o método de MD de todos os átomos com o pacote *Groningen Machine for Chemical Simulations* (GROMACS), versão 2022 (ABRAHAM *et al.*, 2015; BERENDSEN *et al.*, 1995). As posições iniciais dos complexos AChE-tacrina, AChE-composto 12 e AChE-composto 13 foram obtidas a partir de cálculos de *docking*. As simulações foram realizadas em uma caixa d'água triclnica com condições de contorno periódicas aplicadas a todos os sistemas. O modelo de água TIP3P (JORGENSEN *et al.*, 1998) foi utilizado para descrever moléculas de água, e a carga líquida foi neutralizada pela adição de íons Na⁺ e Cl⁻ a uma concentração de 0,15 M. O campo de força AMBER99SB (TIAN *et al.*, 2020), integrado ao pacote GROMACS, foi empregado para todas as simulações do sistema.

Todos os sistemas foram equilibrados em duas etapas: (i) usando o conjunto canônico (NVT mantendo um número constante de partículas, volume e temperatura por 100 ps, e (ii) usando o conjunto isotérmico-isobárico (NPT), mantendo um número constante de partículas, pressão e temperatura por 1000 ps. As interações eletrostáticas de longo alcance foram modeladas usando o método Particle Mesh Ewald (PME) (ESSMANN *et al.*, 1995). O acoplamento de temperatura foi obtido usando o termostato de reescala V (BUSSI *et al.*, 2007) ajustado em 310,15 K, enquanto o controle de pressão durante o equilíbrio e a produção do NPT foi mantido usando o barostato de reescala C (BERNETTI & BUSSI, 2020) com uma pressão de referência de 1 bar e compressibilidade de $4,5 \times 10^{-5}$ /bar. Os comprimentos de ligação covalente foram restritos aos seus valores de equilíbrio usando o algoritmo LINCS (HESS *et al.*, 1997). Os passos de integração de todas as simulações foram definidos como 2 fs. Por fim, uma trajetória de 100 ns foi obtida para cada complexo tridimensional, e as simulações foram executadas em triplicata. Os

valores do desvio quadrático médio (RMSD) e da flutuação quadrática média (RMSF) foram calculados para avaliar a estabilidade estrutural. O número de ligações de hidrogênio formadas ao longo dos 100 ns também foi analisado. Todos os gráficos foram preparados usando o OriginPro, versão 2024b (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA).

5.5 Síntese orgânica dos derivados da tacrina propostos

Os derivados foram sintetizados de acordo com Sacramento *et al.*, 2024, buscando ir ao encontro dos princípios da Química Verde (LENARDÃO, *et al.*, 2003). Os compostos tiveram suas estruturas elucidadas por métodos espectroscópicos de análise orgânica, como espectros de massa (EM) de baixa resolução, espectros de massas de alta resolução (EMAR) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio, carbono e selênio. Além de outras propriedades como o ponto de fusão, solubilidade e coeficiente de partição.

5.6 Avaliação biológica *in vitro*

5.6.1 Ensaio DPPH

O método utilizado para avaliar a capacidade antioxidante dos compostos nas concentrações iniciais (variando de 1 a 50 mM) por meio da atividade sequestrante dos radicais livres 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e adaptado de CHOI e colaboradores (2002). Na presença de um antioxidante, o DPPH é reduzido, formando difenil-picril-hidrazina de coloração amarela, resultando em uma diminuição da absorção (Sharma e BHAT, 2009). Essa redução na absorbância foi monitorada via cinética da reação para avaliar a atividade antioxidante por espectrofotometria a um comprimento de onda de 517 nm. Ácido ascórbico (Sigma-Aldrich) foi utilizado como controle positivo, água como controle negativo e DMSO como veículo.

5.6.2 Ensaio ABTS

A atividade antioxidante por meio da neutralização dos radicais 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS) foi determinada conforme o método descrito por RE e colaboradores (1999). Concentrações iniciais (variando de 1 a 50 mM) dos compostos foram adicionadas a 1 mL da solução de ABTS (7 mM) com persulfato de potássio (140 mM) diluído em tampão fosfato de potássio (10 mM, pH 7,0). A reação foi incubada à temperatura ambiente, protegida da luz, por 30 minutos. Na presença de antioxidantes, a mistura sofre uma mudança de cor de turquesa para incolor, a qual foi medida a um comprimento de onda de 734 nm. Ácido ascórbico (Sigma-Aldrich) foi utilizado como controle positivo, água como controle negativo e DMSO como veículo.

5.6.3 Ensaio FRAP

O potencial de redução foi determinado utilizando o ensaio de poder antioxidante redutor do íon férrico (FRAP), conforme uma versão modificada do método descrito por STRATIL e colaboradores (2006). Concentrações iniciais (variando de 1 a 50 mM) do composto foram adicionadas à solução FRAP de 1 mL (acetato de sódio 38 mM, FeCl_3 20 mM e triazina 10 mM / HCl 40 mM na proporção de 10:1:1, respectivamente). A mistura resultante foi incubada a 37 °C por 40 minutos. Quando ocorre a redução dos íons férricos a ferrosos, a mistura muda de coloração amarelada para roxa. Essa reação foi medida a 593 nm. Ácido ascórbico (Sigma-Aldrich) foi utilizado como controle positivo, água como controle negativo e DMSO como veículo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Planejamento e estudos teóricos DFTs de derivados da tacrina

Foram realizados estudos teóricos completos desses derivados da tacrina e vortioxetina, contendo uma porção orgânica de selênio, com o intuito de obter um entendimento mais aprofundado dos seus respectivos mecanismos de ação e toxicidade. Além disso, é de interesse obter derivados com menos efeitos adversos e com maior potencial de ação no tratamento das doenças descritas neste trabalho. Posteriormente,

objetiva-se sintetizar os derivados com potencial farmacológico para um possível novo fármaco e continuar com os estudos *in vitro* e *in vivo*.

Realizamos uma análise QSAR, cálculos de *docking* molecular, e uma predição toxicológica. Além disso foram realizados estudos DFTs para predição de estabilidade e reatividade conforme energias dos descritores moleculares tabela 3.

Tabela 3: Cálculos DFTs dos descritores **HOMO** e **LUMO**, GAP e eletronegatividade

Comp	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GAP (eV)	ELERONEGATIVIDADE (eV)
T1	-6,66	-5,62	1,04	6,14
T2	-6,63	-5,62	1,00	6,13
T3	-6,50	-5,61	0,88	6,05
T4	-6,47	-5,61	0,86	6,04
T5	-6,51	-5,61	0,89	6,06
T6	-6,63	-5,61	1,01	6,12
T7	-6,69	-5,61	1,07	6,15
T8	-6,66	-5,61	1,05	6,14
T9	-6,64	-5,61	1,03	6,13
T10	-6,76	-5,61	1,15	6,18
T11	-6,69	-5,56	1,12	6,12
T12	-6,74	-5,62	1,11	6,18
T13	-6,66	-5,62	1,14	6,14
T14	-6,74	-5,62	1,12	6,18
T15	-6,48	-5,37	1,10	5,93
T16	-6,42	-5,60	0,81	6,01
T17	-6,66	-5,59	1,07	6,13
T18	-6,63	-5,59	1,03	6,11
T19	-6,50	-5,59	0,91	6,05
Tacrina	-8,89	-5,72	3,16	7,30

Através deles é possível obter ainda dados fundamentais acerca da compreensão da capacidade elétron-doadora da molécula, isso relacionada ao **HOMO** e sua energia

que está associada ao potencial de ionização. Além disso, é possível obter dados sobre a capacidade elétron-receptora da molécula, isso relacionada ao **LUMO** e sua energia corresponde à afinidade eletrônica (Tabela 3).

A diferença de energia entre **LUMO** e **HOMO** nos fornece a energia do **GAP**, a qual está diretamente relacionada com a estabilidade da molécula. Logo, um **GAP** muito baixo indica que o composto é muito reativo, no entanto, uma energia de **GAP** muito alta fornece um indicativo de que o composto é muito estático, e com uma alta estabilidade cinética. Isso, pois, é energeticamente desfavorável adicionar um elétron ao **LUMO** no orbital ocupado mais alto e para remover elétrons do **HOMO** o orbital mais baixo desocupado. Além disso, a eletronegatividade é amplamente utilizada para fazer previsões sobre o comportamento químico, e descritores moleculares como a eletronegatividade é uma boa medida da capacidade molecular de atrair elétrons para si (Tabela 3).

Subsequentemente foi analisada a distribuição eletrônica de **HOMO** e **LUMO** quanto as características dos substituintes nas moléculas estudadas, a fim de verificar a influência desses grupos e a influência do átomo de selênio ligados a molécula Figura 14.

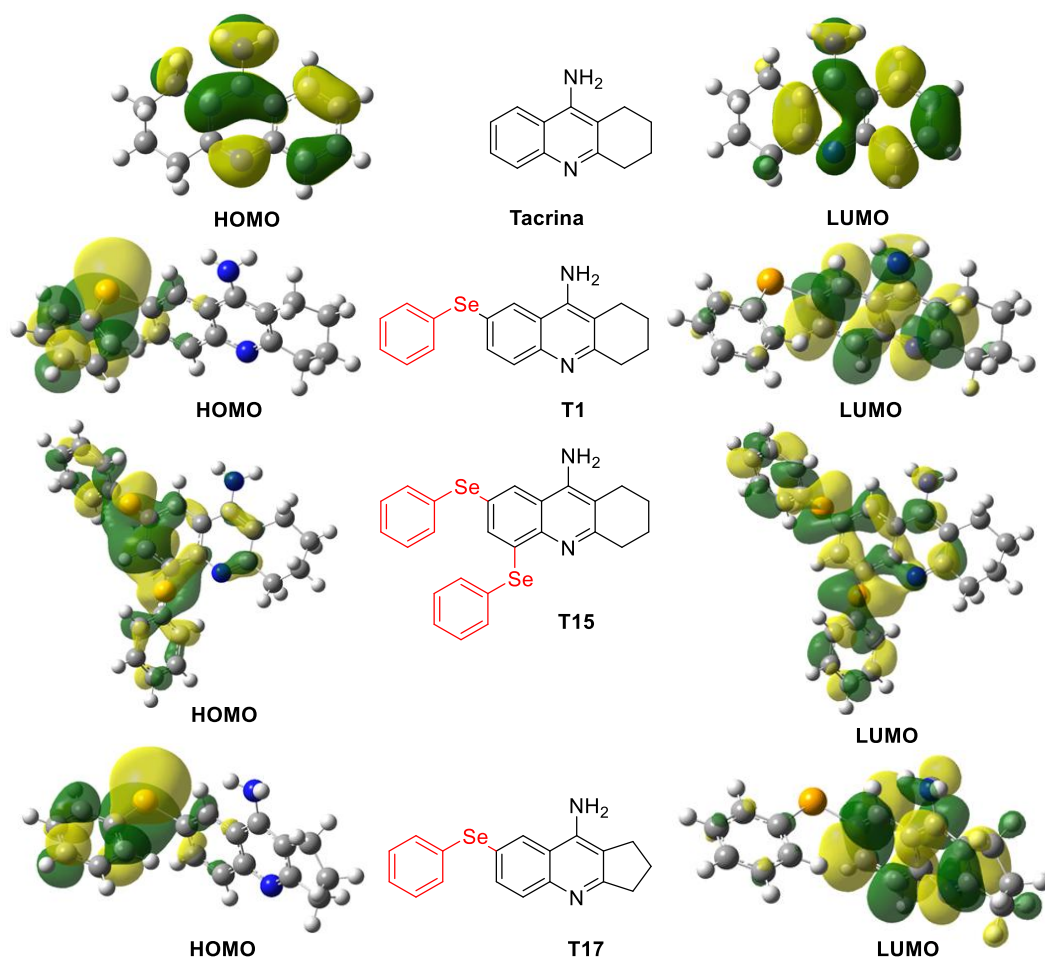


Figura 14: Mapa da distribuição eletrônica de HOMO e LUMO de compostos com substituintes neutros.

Foi possível observar que o fármaco tacrina tem a sua densidade eletrônica de **HOMO** e **LUMO** igualmente distribuída nos anéis aromáticos. Porém, para os compostos selenados mesmo com um grupo neutro a densidade eletrônica de **HOMO** é atraída para o anel aromático vizinho ao selênio, deixando o substituinte com maior capacidade de doar elétrons Figura 15.

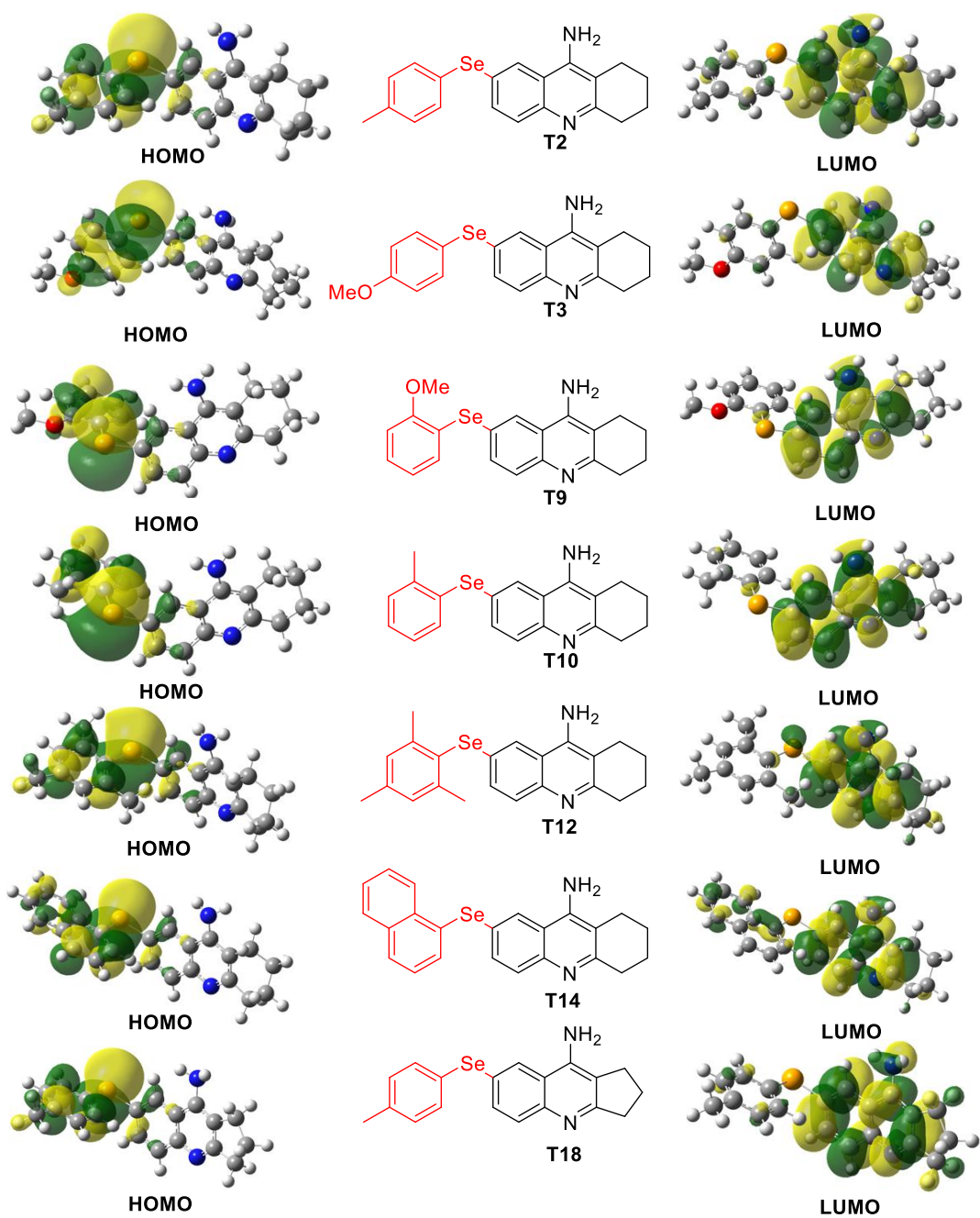


Figura 15: Mapa da distribuição eletrônica de HOMO e LUMO de compostos com substituintes doadores de elétrons.

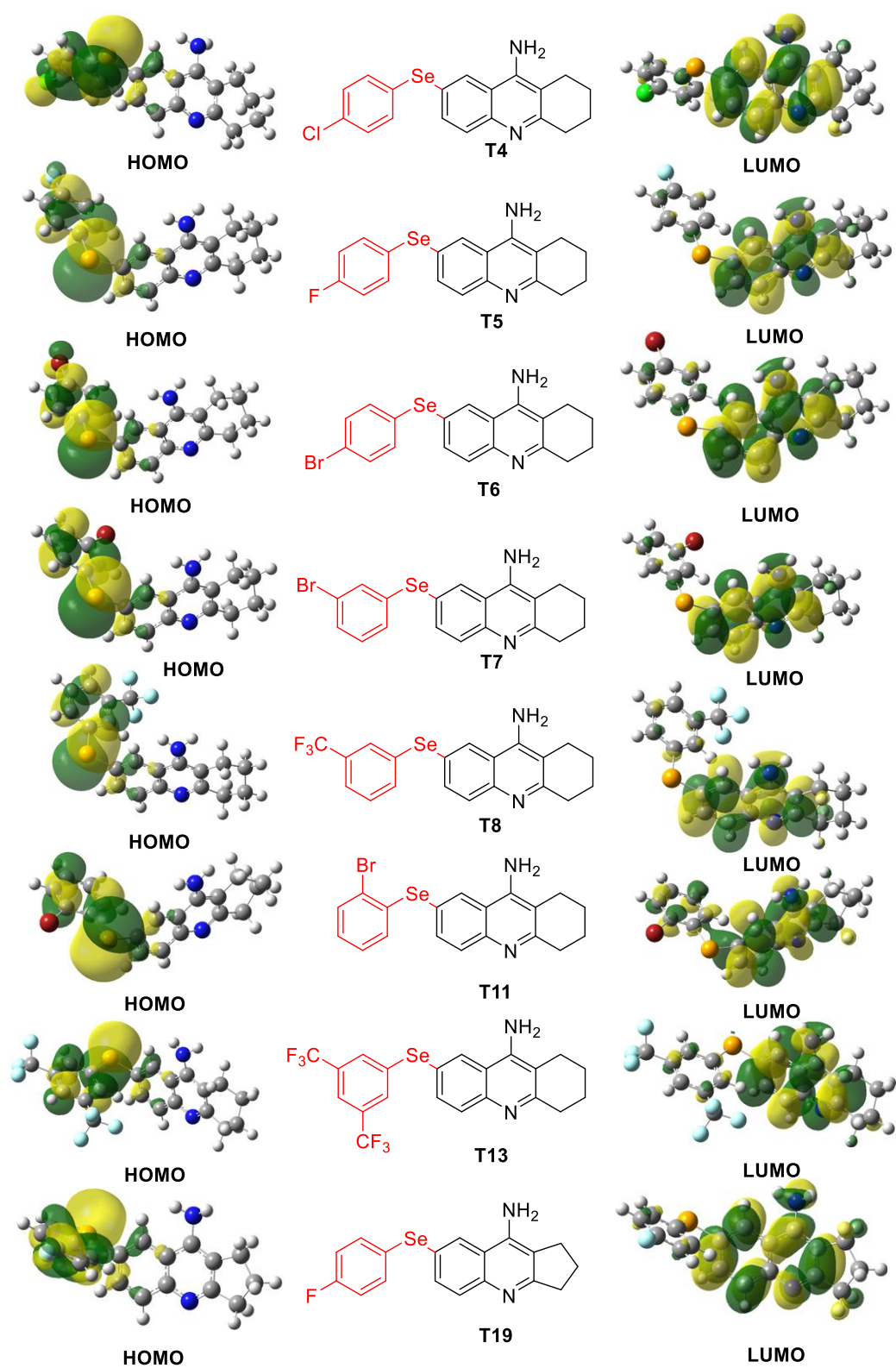


Figura 16: Mapa da distribuição eletrônica de **HOMO** e **LUMO** de compostos com substituintes retiradores de elétrons.

Ao analisar a distribuição eletrônica de HOMO e LUMO nos derivados contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, não foram observadas diferenças significativas quando comparados esses grupos, exceto o composto **T14** contendo um grupamento naftila, e o composto **T11** com um átomo de bromo substituído na posição *orto* ao selênio os quais possuem a densidade de LUMO atraída para o anel aromático como representados nas figuras (Figuras 14 e 16). Os demais derivados seguem o mesmo padrão no qual o mapa de HOMO está majoritariamente distribuído entre o átomo de selênio e anel substituinte e o LUMO está distribuído no anel amino-acridina da tacrina conforme representado nas (Figuras 14 e 16). Em termos gerais, derivados da anilina atraem a energia do orbital HOMO, como observado na tacrina figura 13, apesar disso, os derivados contendo selênio atraem a densidade de HOMO para o átomo de selênio e para o anel vizinho.

Os mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) fornecem uma representação visual da distribuição da densidade eletrônica nos compostos utilizados. As regiões vermelhas são áreas de potencial eletrostático negativo (alta densidade eletrônica), enquanto as regiões azuis são áreas de potencial positivo (baixa densidade eletrônica), conforme ilustrado na Figura 17.

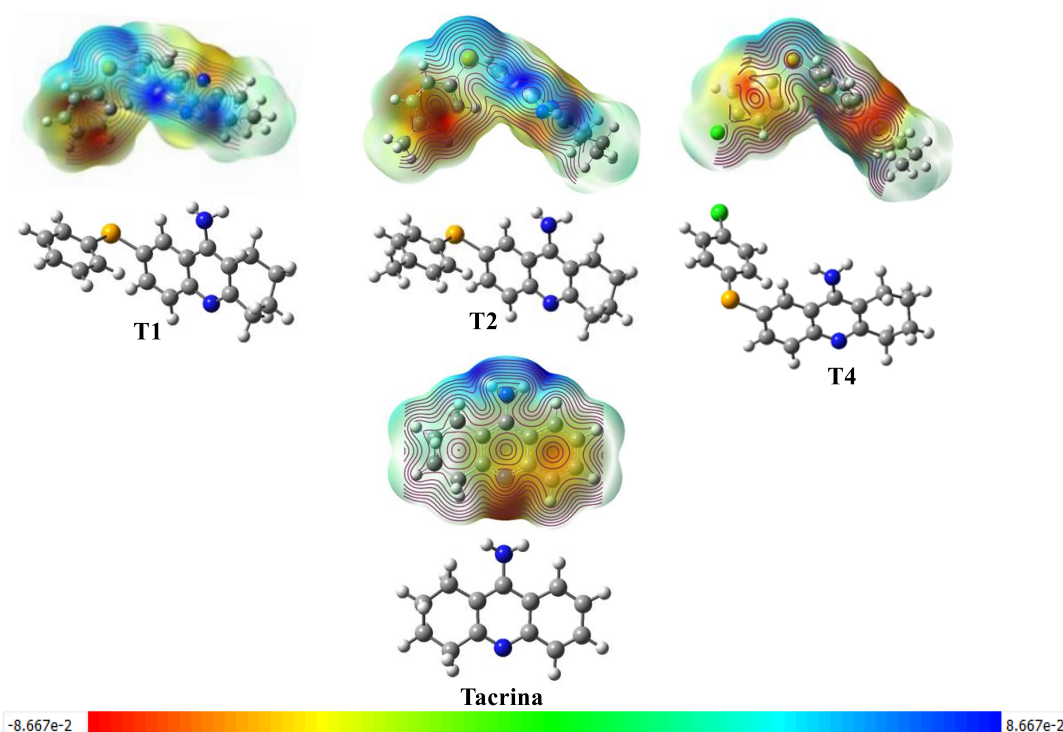


Figura 17: Mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) da tacrina e seus derivados modificados por selênio.

Os resultados obtidos para os compostos **T1**, **T2** e **T4** foram escolhidos de forma estratégica, visto que cada um deles contém um tipo específico de substituinte, para que pudéssemos comparar a influência dos elétrons na densidade de carga molecular de forma consistente. A análise comparativa dos compostos **T1**, **T2** e **T4** é indispensável, pois permite compreender como diferentes padrões de substituição neutro, doador e retirador de elétrons modulam a distribuição do potencial eletrostático.

O composto **T1**, com um substituinte neutro, apresenta uma distribuição de potencial eletrostático bastante uniforme. Isso o torna uma referência valiosa para comparação, visto que é possível observar a distribuição de carga basal sem que ela seja influenciada por efeitos doadores ou retiradores de elétrons.

O composto **T2**, contém um grupo doador de elétrons e conforme indicado por mais regiões negativas (vermelho) ao redor do grupo doador. Esse aumento na densidade eletrônica em certas regiões pode aumentar as interações nucleofílicas ou hidrofóbicas com o alvo biológico, além de alterar significativamente o perfil reativo do composto.

O composto **T4**, por sua vez, possui um substituinte retirador de elétrons, resultando em uma polarização de carga distinta, evidenciada pelo aumento das regiões de potencial positivo (azul) e pela concentração de regiões negativas (vermelho) próximas ao halogênio. Isso sugere uma maior tendência a interagir com sítios eletrofílicos e influencia diretamente a reatividade e as interações com biomoléculas. Além desses compostos, o MEP da Tacrina foi incluído como referência padrão para essa análise.

6.2 Propriedades QSAR dos derivados da tacrina.

A importância dos estudos computacionais QSAR se aplica principalmente na predição de forma qualitativa e quantitativa de propriedades físico-químicas que podem estar relacionadas tanto com a toxicidade como com a atividade biológica de moléculas estudadas como possíveis fármacos (PASHA et al 2010). Dentro da análise QSAR temos alguns parâmetros da regra de Lipinski, no qual, este postulou que para uma molécula ser considerada um bom candidato a fármaco deve conter algumas características para que apresente uma boa biodisponibilidade oral. Dentre estas características está o LogP coeficiente de partição octanol-água e massa molecular, onde LogP deve ser menor ou igual a 5 e a massa molecular não deve ultrapassar 500 daltons (da) (LIPINSKI et al 2001).

Por outro lado, descritores como a Polarizabilidade de uma molécula, caracteriza a capacidade do seu sistema eletrônico a ser distorcido por um campo externo. E desempenha um papel importante na modelagem molecular em muitas propriedades e atividades biológicas (WANG et al 2007), conforme valores (Tabela 4). Assim, os valores obtidos para as propriedades teóricas de solubilidade e permeabilidade dos derivados estudados estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 4: Propriedades teóricas de solubilidade e permeabilidade de derivados da Tacrina, cálculos realizados pelo método PM3.

Comp.	LogP	EH (kcal/mol)	Polarizabilidade (Å³)	Massa molecular (da)
T1	3,99	4,00	36,82	353,33
T2	4,46	-2,78	38,66	367,35
T3	3,74	-5,71	39,30	383,35
T4	4,51	-3,73	38,75	387,77
T5	4,13	-3,79	36,73	371,32
T6	4,78	-3,72	39,45	432,22
T7	4,78	-3,73	39,45	432,22
T8	4,87	-3,49	38,39	421,32
T9	3,74	-4,76	39,30	383,35
T10	4,46	-3,06	38,66	367,35
T11	3,78	-5,62	38,36	432,22
T12	3,86	-1,18	42,33	396,41
T13	4,75	-2,94	33,95	489,32
T14	4,99	-4,31	44,09	403,38
T15	4,15	-5,88	47,65	508,38
T16	3,51	-0,63	34,50	333,33
T17	3,59	-4,60	34,99	339,30
T18	4,06	-3,38	36,82	335,33
T19	3,73	-4,29	34,90	357,29
Tacrina	2,83	-3,28	24,91	198,27

Ao analisar os dados descritos na tabela acima, é possível notar que nenhuma das moléculas apresentaram valores de LogP que violam a regra de Lipinski, estando todas com valores considerado como ideal (menor que 5) para que seja considerado um possível fármaco. Contudo, todos os compostos contendo selênio apresentaram LogP maiores que a tacrina. Outro fator importante é a EH (Energia de Hidratação) em que, os

compostos que apresentam LogP maior, também apresentam uma maior energia de hidratação.

6.3 Análise das propriedades farmacocinéticas da tacrina

A ferramenta computacional PreADMET pode prever o percentual de Absorção Intestinal Humana (AIH%). Os dados de absorção intestinal humana são a soma da biodisponibilidade e da absorção que é avaliada a partir da razão de excreção ou excreção cumulativa na urina, bÍlis e fezes (PLATTS *et al.*, 2001). Para a classificação da AIH é considerado como mal absorvido a percentagem de 0 ~ 30%, moderadamente absorvido, 30~70%, e bem absorvido de 70 ~ 100%. Pode observar-se, que com estes resultados todos os compostos apresentam uma boa absorção Tabela 5.

Tabela 5: Predições das propriedades farmacocinéticas dos derivados da Tacrina.

Comp.	AIH (%)	PBH (LogCC)	Permeabilidade SNC (LogPS)	Permeabilidade (LogP 8×10^{-6} ca-2 nm/s)
T1	98.16	0.09	-1,42	1.54
T2	98,60	0,06	-1,42	1,38
T3	99.65	-0.09	-1,53	1.01
T4	97,14	0,05	-1,42	1,39
T5	98,15	0,04	-1,46	1,24
T6	97,08	0,05	-1,42	0,99
T7	97,30	0,06	-1,43	1,00
T8	96.22	0.04	-1,40	1.01
T9	99,94	-0,08	-1,54	1,02
T10	98,88	0,08	-1,42	1,38
T11	97,36	0,06	-1,42	0,99
T12	98,63	0,08	-1,38	0,98
T13	93,65	0,08	-1,36	1,01
T14	98,97	0,07	-1,23	0,97
T15	100	-0,06	-1,13	0,99
T16	95,24	-0,03	-1,73	1,47
T17	98,13	0,12	-1,47	1,53
T18	98,57	0,09	-1,46	1,38
T19	98,12	0,07	-1,50	1,24
Tacrina	94,17	0,21	-1,70	1,58

A Penetração da Barreira Hematoencefálica (PBH) é representada pela relação entre as concentrações em estado estacionário de compostos radiomarcados no cérebro e no sangue periférico (Ccérebro/Csangue). O PreADMET pode prever dados *in vivo* das taxas de penetração de PBH, classificando os compostos conforme estes parâmetros: para uma alta absorção no sistema nervoso central (SNC) LogCC acima de **0,3**, para uma média absorção **0,3 ~ 0,1** e para uma baixa absorção menor que **-1** (MA *et al.*, 2005). Portanto, nesse parâmetro farmacocinético apenas os compostos **T3**, **T9**, **T15** e **T16**

estão fora do limite aceitável apesar de todos apresentarem dados abaixo do composto tacrina.

Foi realizado o cálculo teórico para a permeabilidade dos compostos quanto a permeabilidade no SNC, considerando que os alvos estão no SNC, logo, considera-se que os compostos com LogPS maior que **-2** tem permeabilidade no SNS, enquanto aqueles com LogPS menor que **-3**, não penetram no SNC. Tendo esses valores como base, é possível observar que todos os compostos estudados estão dentro dos parâmetros aceitáveis conforme valores expostos na Tabela 5.

Para os estudos *in silico* de permeabilidade celular, foi utilizado como parâmetro células Caco-2, que são derivadas do adenocarcinoma do cólon humano e possuem várias vias de transporte de drogas através do epitélio intestinal. Para a previsão da permeabilidade das células Caco-2 no PreADMET, são aplicadas estruturas químicas a pH 7,4, faixa essa utilizada nos estudos de permeabilidade às células Caco-2, logo, para classificar a permeabilidade celular considera-se os valores de LogP 8×10^{-6} ca-2 nm/s), valores menores que 0,1 uma baixa permeabilidade, valores entre 0,1~0,9 possui média permeabilidade, valores acima e 0,9, alta permeabilidade (YAMASHITA *et al.*, 2000). Assim todos os compostos analisados possuem uma boa permeabilidade celular teórica, de acordo com os valores observados na Tabela 5.

6.4 Predição de toxicidade de derivados da tacrina

Ainda se analisou a toxicidade de todos os derivados propostos da tacrina, através do *Web server*, ProTox-II. Foi realizado cálculos para os parâmetros como a hepatotoxicidade ou Lesão Hepática Induzida (LHI). Foi calculado também a predição de carcinogenicidade, a predição de mutagenicidade bem como a predição citotoxicidade, calculamos ainda a probabilidade de ativação do receptor aril-hidrocarboneto (AhR) o qual está envolvido com lesões renais. Além disso, foi possível predizer a dose letal DL50, que é a quantidade de uma substância capaz de matar 50% dos animais testados. Por fim, a classe de toxicidade foi analisada, em que, 1 representa o índice muito tóxico, 2 tóxicos, 3 relativamente tóxico 4 prejudiciais, 5 pode ser prejudicial e 6 não tóxico conforme mostrado na (Tabela 6). É possível observar um padrão na probabilidade de

serem negativos para hepatotoxicidade, já que todos apresentam risco baixo de hepatotoxicidade. A classificação da toxicidade relativa dos compostos foi realizada com a predição de acordo com a (EC, 2008) proposta de grau 1 ($DL_{50} < 5 \text{ mg/Kg}$) = extremamente tóxico; grau 2 ($DL_{50} = 5-50 \text{ mg/Kg}$) = muito tóxico; grau 3 ($DL_{50} = 50-300 \text{ mg/Kg}$) = tóxico; grau 4 ($DL_{50} = 300-2000 \text{ mg/Kg}$) = moderadamente tóxico; grau 5 ($DL_{50} > 2000 \text{ g/Kg}$) = praticamente atóxico. No entanto destaca-se que a DL_{50} , e a classe de toxicidade todos derivados analisados apresentaram valores melhores quando comparado a o fármaco tacrina (Tabela 6).

Tabela 6: Predição de toxicidade onde (-) negativo, (+) positivo e probabilidade P(A) de 0 a 1 de ser positivo ou negativo.

COMP	LHI P(A)	CÂNCER P(A)	MUTAGÊNICO P(A)	CITO P(A)	AhR P(A)	DL50 (mg/Kg)	CLASSE
T1	(-) 0,66	(-) 0,70	(+) 0,90	(-) 0,72	(+) 0,94	136	3
T2	(-) 0,66	(-) 0,69	(+) 0,89	(-) 0,71	(+) 0,89	136	3
T3	(-) 0,66	(-) 0,55	(+) 0,81	(-) 0,63	(+) 0,62	136	3
T4	(-) 0,62	(-) 0,72	(+) 0,87	(-) 0,74	(+) 0,81	136	3
T5	(-) 0,59	(-) 0,71	(+) 0,88	(-) 0,76	(+) 0,79	136	3
T6	(-) 0,62	(-) 0,69	(+) 0,88	(-) 0,71	(+) 0,78	136	3
T7	(-) 0,62	(-) 0,69	(+) 0,88	(-) 0,71	(+) 0,78	136	3
T8	(-) 0,62	(-) 0,71	(+) 0,72	(-) 0,72	(+) 0,67	136	3
T9	(-) 0,67	(-) 0,53	(+) 0,73	(-) 0,67	(+) 0,58	135	3
T10	(-) 0,67	(-) 0,67	(+) 0,87	(-) 0,70	(+) 0,84	134	3
T11	(-) 0,63	(-) 0,67	(+) 0,86	(-) 0,68	(+) 0,73	136	3
T12	(-) 0,67	(-) 0,63	(+) 0,83	(-) 0,69	(+) 0,75	137	3
T13	(-) 0,62	(-) 0,72	(+) 0,72	(-) 0,78	(+) 0,67	136	3
T14	(-) 0,66	(-) 0,70	(+) 0,90	(-) 0,72	(+) 0,94	134	3
T15	(-) 0,66	(-) 0,70	(+) 0,90	(-) 0,72	(+) 0,94	136	3
T16	(-) 0,67	(-) 0,70	(+) 0,67	(-) 0,65	(+) 0,57	138	3
T17	(-) 0,65	(-) 0,64	(+) 0,86	(-) 0,74	(+) 0,81	136	3
T18	(-) 0,65	(-) 0,64	(+) 0,85	(-) 0,74	(+) 0,77	136	3
T19	(-) 0,58	(-) 0,67	(+) 0,86	(-) 0,78	(+) 0,67	137	3
Tac	(-) 0,67	(-) 0,65	(+) 0,91	(-) 0,72	(+) 1	40	2

6.5 Predição metabólica de derivados da tacrina

Utilizando o ADMET Predictor®, realizamos inicialmente uma predição metabólica para o fármaco tacrina afim de validarmos nosso método e compararmos os resultados dos derivados propostos. A predição identificou potenciais vias metabólicas e metabólitos primários (M1a, M2a, M3a e M4a) derivados do fármaco tacrina. Previu-se

que a tacrina seria extensivamente metabolizada pelas enzimas CYP1A2 e CYP2D6, como metabolismo de fase I.

Essas enzimas catalisam modificações estruturais, resultando na formação dos metabólitos M1a, M2a, M3a e M4a, o metabólito predominante M1a, é reconhecido como o principal intermediário reativo responsável pela toxicidade dados estes que corroboram com a literatura. Os metabólitos subsequentes incluem M2a, M3a e M4a figura 18.

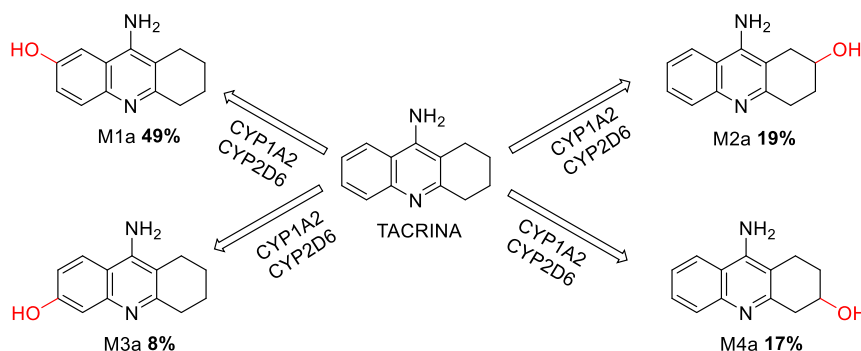


Figura 18: Via metabólica da tacrina mediadas pelas enzimas CYP1A2 e CYP2D6.

Realizamos uma predição metabólica para todos os compostos planejados, apresentamos aqui os que apresentaram melhores resultados teóricos. Estudos de predição metabólica revelaram que nossos compostos exibiram resultados teóricos favoráveis em comparação com a tacrina. Foi possível observar que, a probabilidade de formação de intermediários reativos foi significativamente reduzida. A principal transformação metabólica observada foi a substituição de um grupo metil por um grupo hidroxila (-OH) (GOMBAR, *et al.*, 2006).

Realizamos uma análise abrangente dos perfis metabólicos de todos os derivados propostos e os comparamos com o perfil metabólico da tacrina no contexto do complexo enzimático CYP. Apresentamos aqui os resultados dos compostos T12 e T13 os apresentam melhores desempenho em todas as análises. Nossa avaliação revelou uma formação significativa dos prováveis metabólitos MT1b e MT2b no composto T12 figura 19, representando 35% e 30% do total de produtos metabólicos, respectivamente.

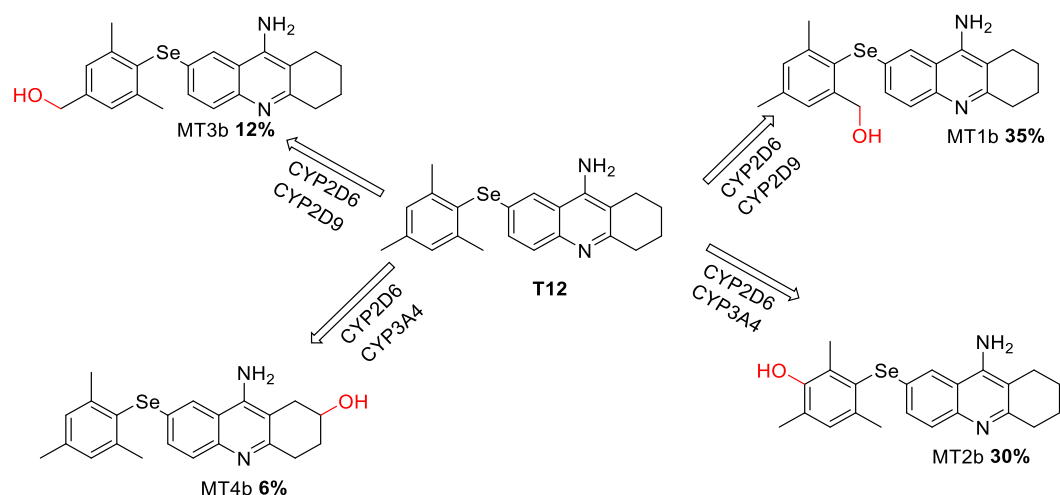


Figura 19: Predições metabólicas de fase I do derivado de tacrina modificado por selênio (composto T12) mediadas pelas enzimas CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4.

Catalisada principalmente pelas isoformas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, a biotransformação do composto T13 resultou em múltiplos metabólitos oxigenados, dos quais MT1c e MT2c, cada um com 20%, emergiram como os principais metabólitos figura 20.

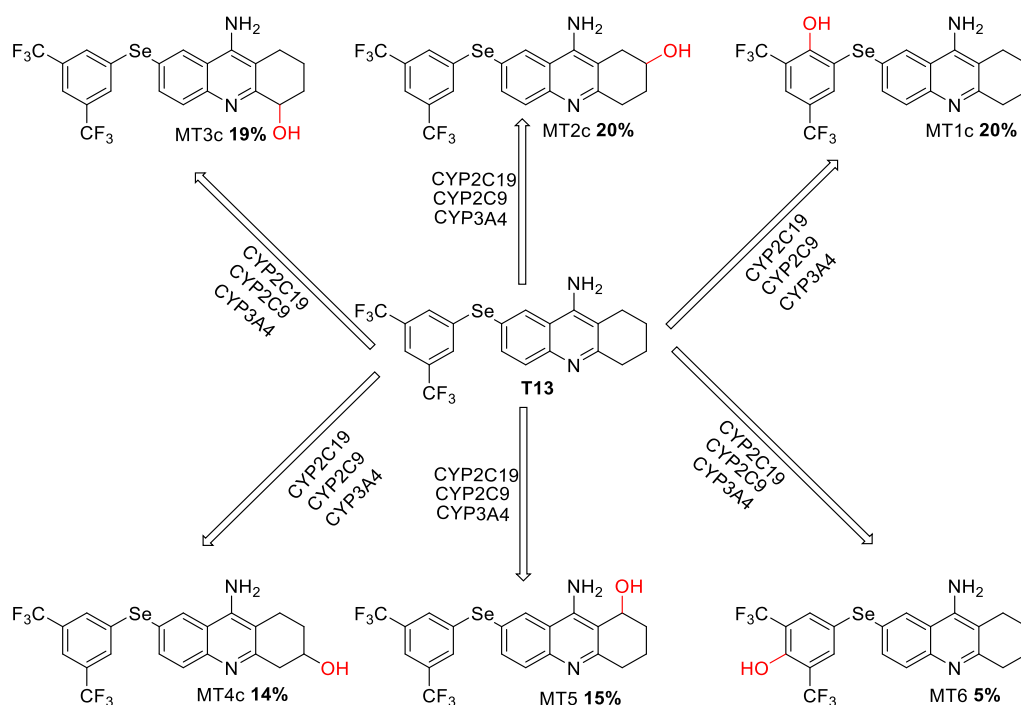


Figura 20: Vias metabólicas do derivado de tacrina modificado por selênio (composto 13) mediadas pelas enzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4.

Cabe destacar que a predição do perfil metabólico foi realizada para todos os compostos estudados. Entretanto, com o intuito de priorizar as moléculas com maior potencial terapêutico identificado em etapas prévias, optou-se por apresentar detalhadamente os resultados obtidos apenas para os compostos mais promissores. Essa descoberta sugere que as vias metabólicas catalisadas por CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4 são predominantemente utilizadas durante a biotransformação desses compostos. Notavelmente, apesar da alta atividade metabólica observada, os metabólitos gerados a partir desses derivados não apresentam características estruturais tipicamente associadas à hepatotoxicidade. Essa observação destaca a segurança potencial desses compostos, pois a ausência de metabólitos hepatotóxicos pode reduzir a possibilidade de efeitos adversos relacionados ao fígado, uma preocupação comum no desenvolvimento de compostos que têm como alvo o complexo CYP.

6.6 Análises de *docking* molecular de derivados da tacrina

Após a obtenção dos resultados anteriores foram realizados estudos de *docking* molecular, para verificar a afinidade de interação dos derivados com seus alvos. Inicialmente foi realizada a validação do método de acoplamento, (*redocking*), pelo encaixe das estruturas dos ligantes padrões tacrina, AChE e WCA (BACE1), com informações cristalográficas descritas em literatura, até a obtenção da conformação, semelhante à informação cristalográfica. A comparação entre os ligantes cristalográficos (cor vermelha) e a melhor conformação obtida (cor azul) dos ligantes, mostraram as posições satisfatórias e mais estáveis (conformação de orientação) com valores de RMSD (*root-mean-square deviation*) de 0,971 e 0,945 Å para tacrina, AChE e WCA para BACE1 figura 21. Os valores do desvio médio (RMSD) devem estar no intervalo entre 0 e 2 Å para ser aceitáveis.

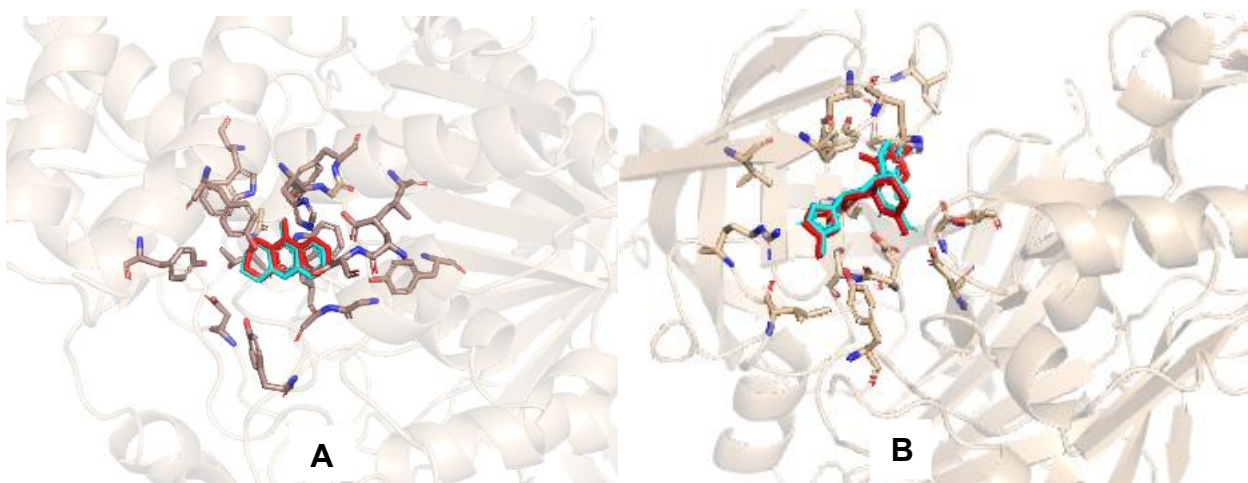


Figura 21: Validação da metodologia de *docking* molecular de **A** AChE (*Homo sapiens*, PDB 7E3I) e **B** BACE1 (*Homo sapiens*, PDB 4XSS) com seus respectivos ligantes cristalográficos (tacrina e WCA).

Nessa etapa, foi estimada a energia de interação do complexo receptor-ligante. Os compostos foram submetidos a docagem molecular para AChE e sua isoforma Butirilcolinesterase (BuAChE) assim como para a BACE1 e sua isoforma β -secretase 2 (BACE2), os resultados estão demonstrados conforme valores de *score* mostrado na (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados dos valores de afinidade de ligação (ΔG), em - kcal/mol, dos derivados da tacrina com Acetilcolinesterase β -secretase 1.

Comp.	ΔG (-kcal/mol) (AChE)	ΔG (-kcal/mol) (BuAChE)	ΔG (-kcal/mol) (BACE1)	ΔG (-kcal/mol) (BACE2)
T1	-10,2	-9,8	-9,2	-9,0
T2	-10,4	-10,1	-9,1	-8,9
T3	-10,5	-9,3	-8,9	-8,9
T4	-10,4	-9,5	-9,0	-8,8
T5	-10,6	-9,6	-9,0	-8,9
T6	-10,1	-9,6	-9,1	-8,8
T7	-10,2	-9,8	-9,0	-8,9
T8	-11,5	-10,7	-9,3	-9,6
T9	-10,1	-9,5	-9,0	-8,9
T10	-10,1	-9,8	-9,3	-9,2
T11	-9,7	-10,1	-9,0	-8,8
T12	-12,7	-10,8	-9,3	-9,5
T13	-11,7	-11,9	-9,9	-9,7
T14	-12,4	-12,0	-10,0	-9,8
T15	-9,8	-11,2	-10,7	-9,1
T16	-10,2	-8,0	-9,3	-7,5
T17	-9,8	-9,6	-9,0	-8,7
T18	-10,7	-9,9	-9,0	-8,7
T19	-10,2	-9,7	-9,3	-9,1
Tacrina	-9,3	-8,2	-9,3	-7,7

Através da avaliação dos resultados da Tabela 7, foi possível observar que houve um padrão de interação para os compostos de **T12** a **T14** em que foi obtido os melhores scores de energia de ligação, tanto para os alvos primário quanto para suas isoformas. O composto com a menor energia de interação foi composto **T12**, o qual contém um grupamento mesitila. Destaca-se, por tanto, as interações do grupo mesetileno com os aminoácidos substituídos com anel aromático do sítio aniônico, sendo essas interações do tipo π -sigma com o Trp86 e Tyr 337, além da interação π -alquil com um aminoácido

catalítico His447 e outras interações hidrofóbicas com aminoácidos do sítio ativo figura 22.

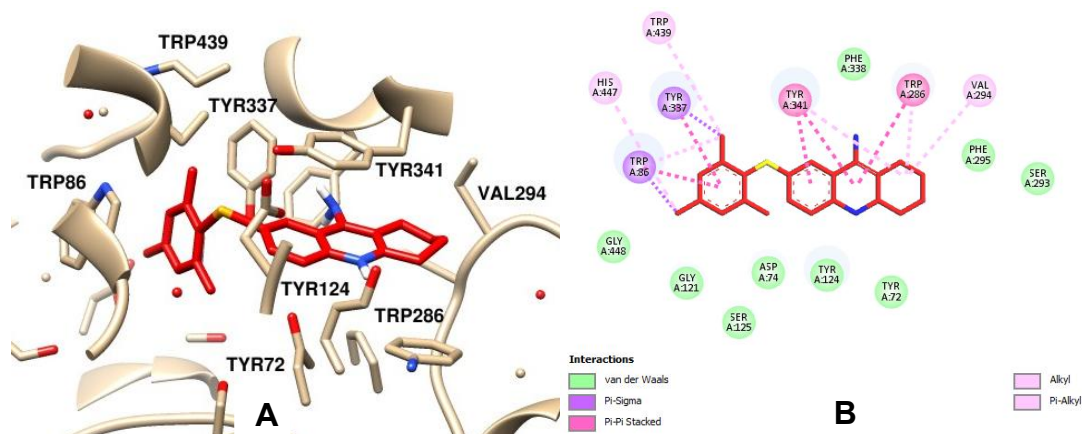


Figura 22: Mapa de interação do composto **T12** e AChE a melhor orientação ligante receptor **A** e interação 2D evidenciando as principais interações no sítio ativo **B**.

Outro composto que demonstrou uma interação significativa foi o composto **T12**, que também apresentou um dos menores scores de energia de interação. Destacando as interações das ligações convencionais de hidrogênio com aminoácidos importantes do sítio ativo como Trp86, Trp439 e Tyr449 além de outras interações com aminoácidos dos sítios periféricos figura 23.

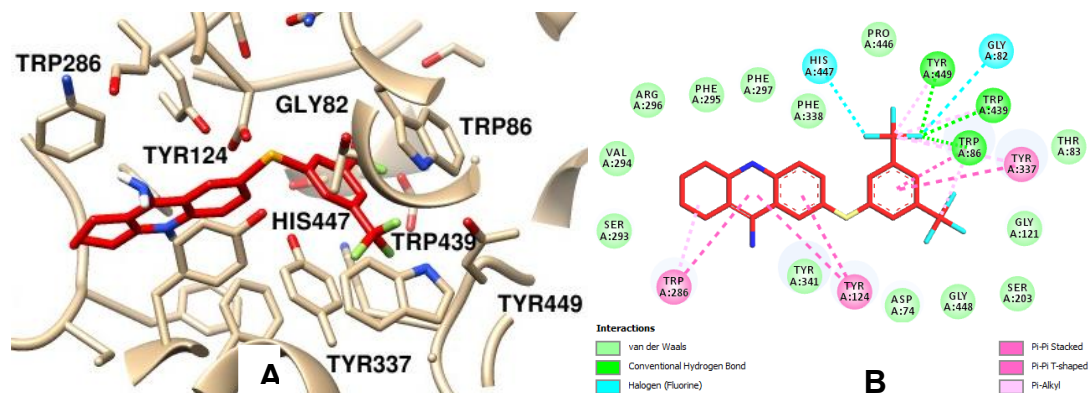


Figura 23: Mapa de interação do composto **T13** e AChE a melhor orientação ligante receptor **A**, perfis de interação 2D mostrando as principais interações **B**.

Para a análise *docking* da BACE1 o composto **T15** obteve o melhor score de interação figura 24.

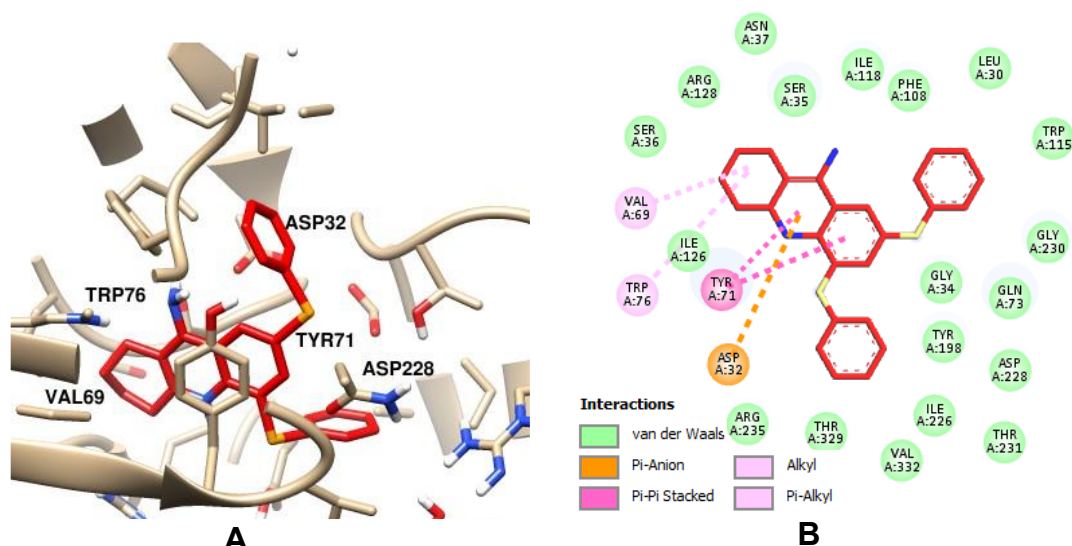


Figura 24: Mapa de interação do composto **T15** e BACE1 a melhor orientação ligante receptor **A**, perfis de interação 2D mostrando as principais interações **B**.

No composto **T15**, foi possível observar interações importantes de natureza π -aniônica com um aminoácido essencial, o aspártico (Asp32), situado no sítio catalítico da BACE1. Além disso, foram determinadas interações hidrofóbicas com resíduos de aminoácidos alojados dentro dos limites da região da alça que abrange a bolsa catalítica incorporada mostrado na figura 24.

6.7 Análises por simulação de Dinâmica Molecular

Para garantir a confiabilidade de nossos resultados e validar a estabilidade do sistema, combinamos o docking molecular com simulações de dinâmica molecular (DM). Os resultados do docking para os complexos AChE-tacrina, AChE-Composto **T12** e AChE-Composto **T13**, bem como a apoproteína AChE, foram submetidos a simulações de DM de 100 ns para analisar seu comportamento atômico em detalhes. O desvio quadrático médio (RMSD), a flutuação quadrática média (RMSF) e o número de ligações de hidrogênio foram calculados para os três complexos. Simulações da apoproteína AChE também foram conduzidas para melhor compreender seu comportamento atômico intrínseco. Os resultados de RMSD de simulações triplicadas da estrutura proteica para

cada sistema revelaram que a apoproteína AChE tende a se estabilizar em torno de 40 ns, com valores de RMSD variando entre 0,4 e 0,6 nm.

Os resultados foram consistentes entre as triplicatas para o Composto **T12**, enquanto flutuações ligeiramente mais pronunciadas foram observadas para a tacrina e o Composto **T13**. Esses achados sugerem que todos os três ligantes exibem algum grau de movimento dentro do sítio de ligação, com o Composto **T12** demonstrando a maior estabilidade. No geral, os dados de RMSD destacam a estabilidade e a dinâmica conformacional da AChE quando ligada a diferentes ligantes. Embora cada ligante induza algum nível de flutuação, a estrutura da proteína permanece estável, indicando uma ligação eficaz sem grandes interrupções.

Em resumo, considerando o complexo AChE-Tacrina, a estrutura proteica se estabiliza em torno de 0,4 nm após 20 ns, e os átomos pesados do ligante se estabilizam em 0,4 nm após 40 ns, indicando instabilidade inicial seguida de estabilidade (Figura 25-A). Em relação ao composto selenado **T12**, tanto a AChE quanto o ligante se estabilizam rapidamente em torno de 0,4 nm, indicando um complexo estável ao longo da simulação (Figura 25-B), e um comportamento semelhante foi observado no complexo AChE-Composto **T13** (Figura 25-C).

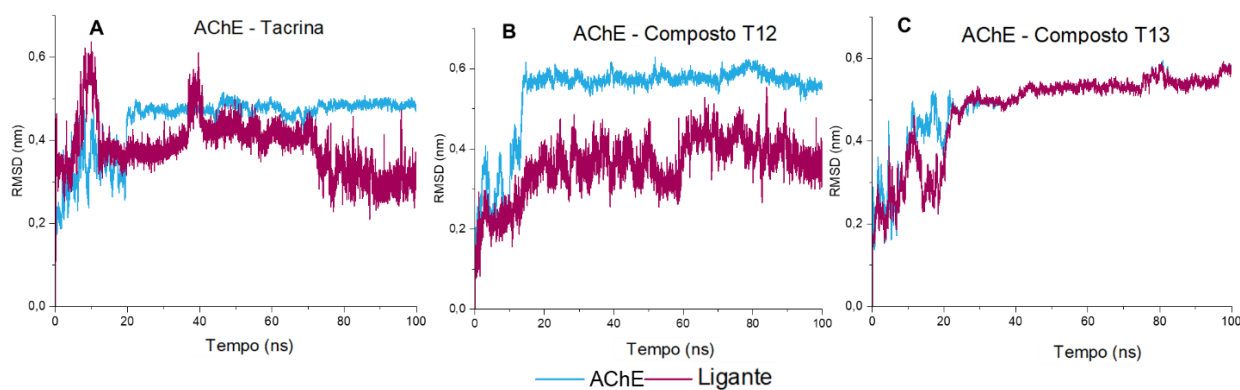


Figura 25: Análise de RMSD de complexos de AChE com Tacrina (A), Composto T12 (B) e Composto T13 (C). O RMSD da estrutura da proteína AChE (ajustada à sua própria estrutura) é mostrado em magenta, enquanto o RMSD dos átomos pesados do ligante (ajustados à estrutura da proteína) é mostrado em azul.

De forma abrangente, os dados de RMSD indicam que todos os três ligantes apresentam flutuações iniciais, que se estabilizam ao longo do tempo. No entanto, tanto os Compostos **T12** quanto **T13** apresentam perfis de estabilidade semelhantes,

sugerindo que formam complexos mais estáveis com a AChE em comparação com a Tacrina. A estabilização dos valores de RMSD para os ligantes implica que eles permaneceram dentro do sítio de ligação durante todo o período da simulação, sem dissociação significativa.

Os valores de flutuação quadrática média (RMSF) foram calculados para avaliar a flexibilidade dos resíduos da cadeia proteica durante as simulações de MD. A RMSF quantifica o desvio médio da posição de cada átomo em relação à sua posição média ao longo de uma simulação ou dentro de um conjunto de estruturas. Os valores de RMSF obtidos em todas as execuções triplicadas para a apoproteína AChE e seus complexos com tacrina Composto **T12** e Composto **T13** indicam que a maioria dos resíduos exibe baixa flutuação, refletindo estabilidade estrutural.

No entanto, observou-se aumento da flexibilidade na região em torno do resíduo 600 em todos os sistemas, consistente com a natureza dinâmica dos domínios terminais da proteína. O alinhamento e a consistência dos valores de RMSF entre as triplicatas, representados pela linha mediana, confirmam a confiabilidade e a reprodutibilidade dos resultados. Essa consistência ressalta a área comum de flexibilidade ou desordem na estrutura da AChE figura 26 e reforça a estabilidade dos complexos analisados.

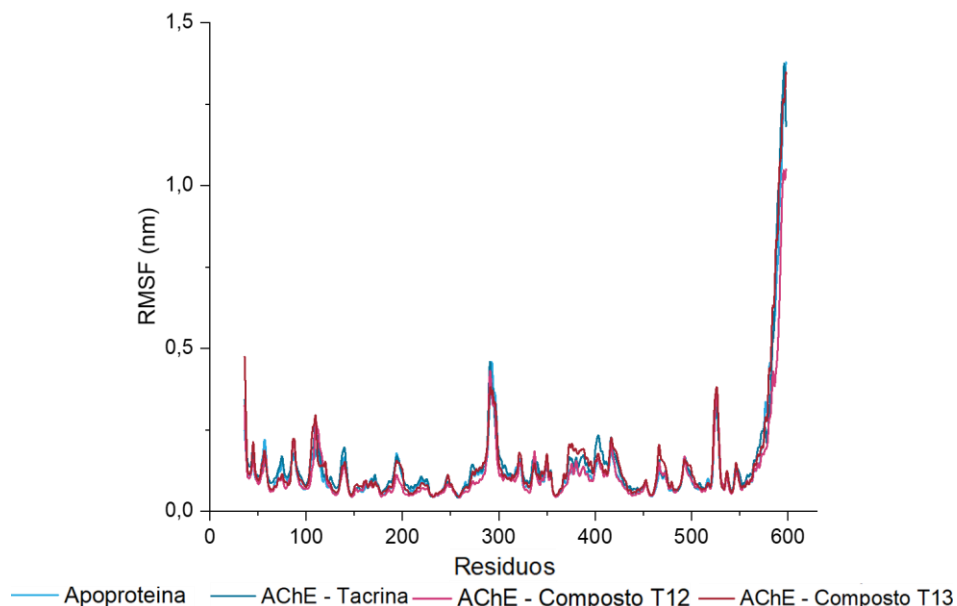


Figura 26: Análise RMSF da estrutura proteica da apoproteína AChE (linha azul suave) e seus complexos com Tacrina (linha azul escura), Composto T12 (linha rosa) e Composto T13 (linha vermelha).

No complexo AChE-Tacrina, o número de ligações de hidrogênio flutua mais significativamente entre as triplicatas, com uma mediana de aproximadamente 1. Isso sugere ligações de hidrogênio em menor número e menos estáveis em comparação com os compostos derivados. Para o complexo AChE-Composto **T12**, o número de ligações de hidrogênio apresenta variação moderada, com uma mediana em torno de 2, indicando que o Composto **T12** forma ligações de hidrogênio mais estáveis com a AChE em comparação com a Tacrina. Finalmente, o complexo AChE-Composto **T13** demonstra o maior número de ligações de hidrogênio, com uma mediana de aproximadamente 3. Além disso, as flutuações são mais moderadas entre as triplicatas, sugerindo que o Composto **T13** forma as ligações de hidrogênio mais estáveis com a AChE entre os ligantes testados.

As medianas entre as triplicatas para cada complexo estão resumidas na figura 25, reforçando a conclusão de que o Composto **T13** da AChE exibe as ligações de hidrogênio mais estáveis e numerosas, seguido pelo Composto **T12** e pela Tacrina. Essas descobertas destacam o potencial do Composto 13 para formar interações estáveis com AChE, ressaltando sua eficácia como um ligante promissor figura 27.

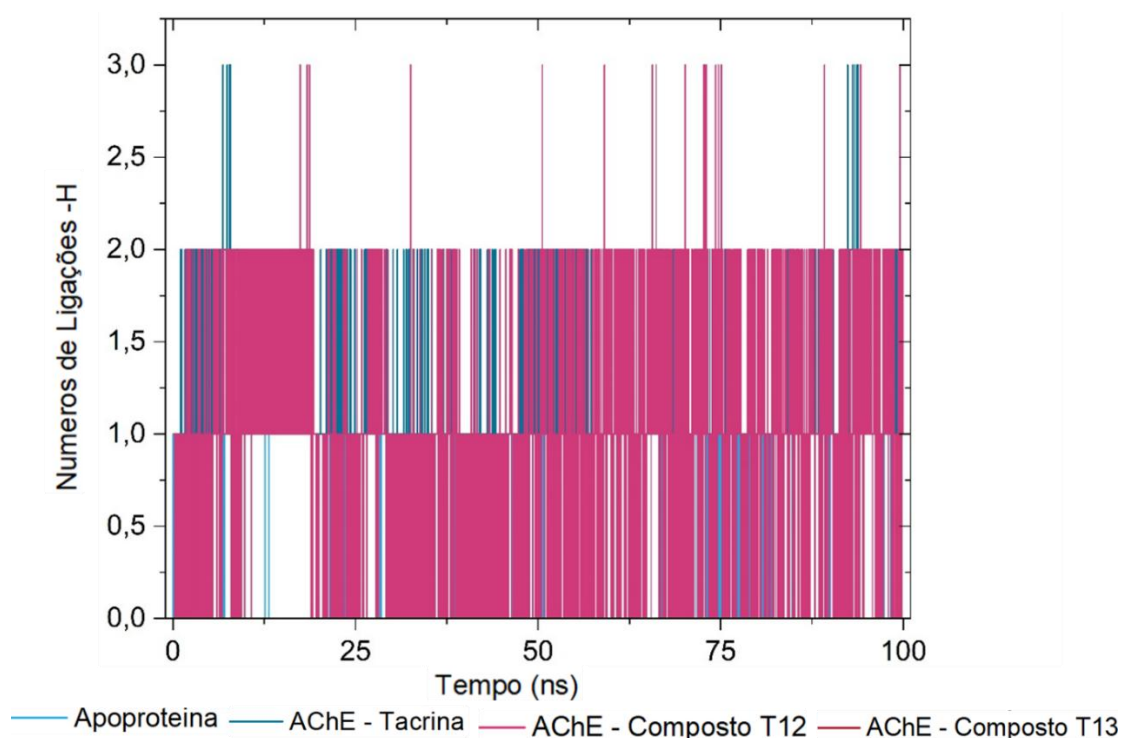
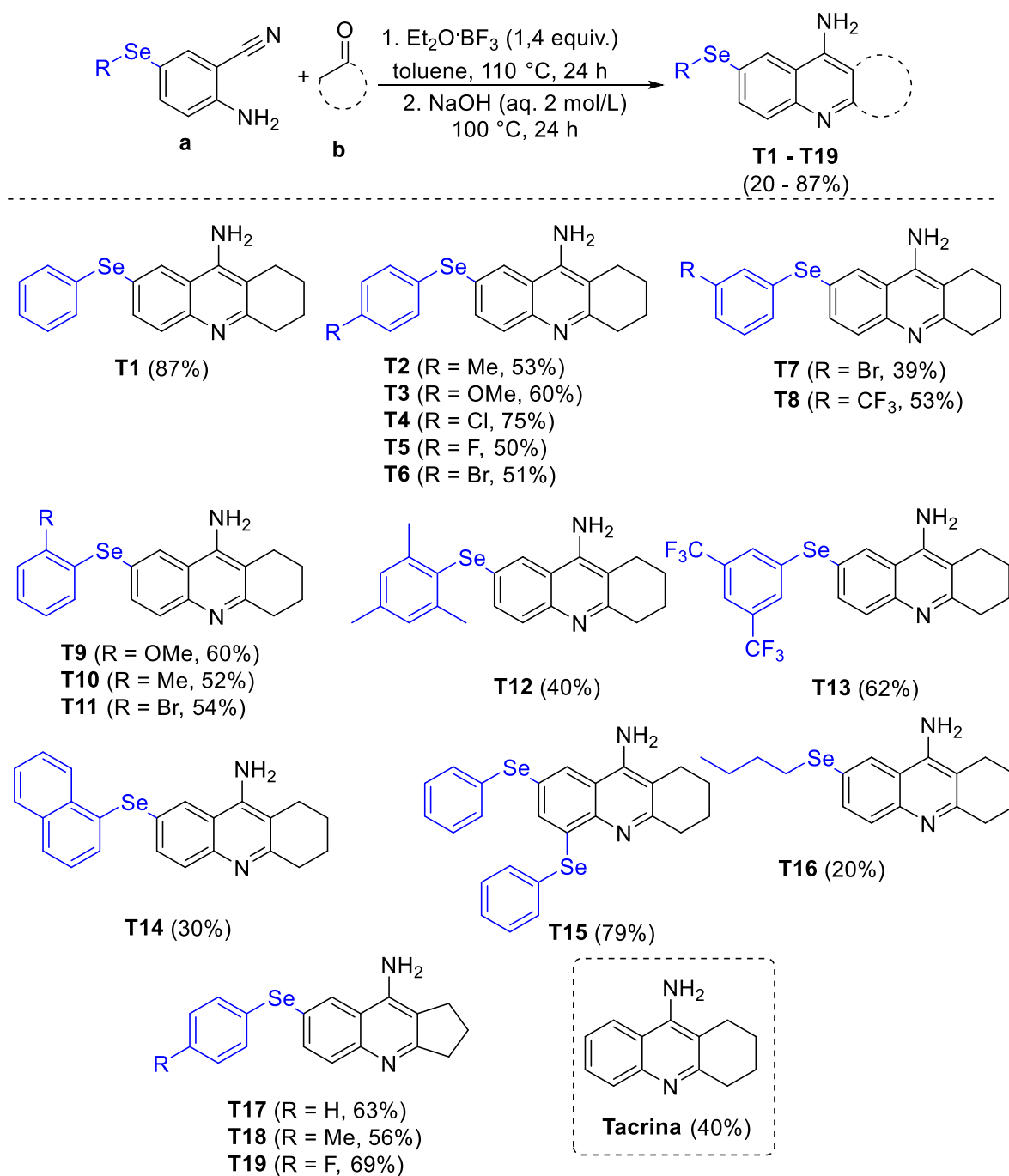


Figura 27: Número de ligações de hidrogênio formadas ao longo do tempo para AChE em complexo com Tacrina (linha azul suave), Composto T12 (linha azul escura) e Composto T13 (linha rosa).

6.8 Síntese dos derivados proposto

Em relação aos derivados da tacrina, conforme mencionado anteriormente, este trabalho aborda a síntese e a otimização das condições de reação para a obtenção de derivados desses compostos, que já estavam em andamento. Todas as modificações moleculares propostas inicialmente foram na posição C7 do anel aromático do fármaco. de acordo com os procedimentos conduzidos conforme o (Esquema 1).



Esquema 1: Etapas sintéticas para obtenção de derivados da tacrina (SACRAMENTO, *et al.*, 2024).

6.9 Avaliação *in vitro* da atividade antioxidante

A análise da atividade antioxidante do composto **T12** foi conduzida utilizando os testes DPPH, ABTS e FRAP, que exploram distintos mecanismos de neutralização de

radicais livres. A Vitamina C, reconhecida por sua elevada capacidade antioxidante e eficiência na eliminação de espécies reativas de oxigênio, foi empregada como controle positivo, nas mesmas concentrações utilizadas para o composto testado. No teste DPPH, que mede a habilidade de doação de elétrons ou hidrogênios diante do radical estável 2,2-difenil-1-picril-hidrazil, o derivado **T12** demonstrou uma atividade antioxidante reduzida nas concentrações avaliadas (10–500 μM), apresentando percentuais de neutralização consideravelmente menores em comparação ao controle positivo. Embora tenham sido registradas pequenas variações estatisticamente significativas em algumas concentrações (* $p < 0,05$), os índices não ultrapassaram 30% de neutralização, sugerindo um desempenho modesto em relação a esse radical.

No teste de ABTS, que avalia a habilidade de eliminar o radical catiônico $\text{ABTS}^{\bullet+}$, os dados revelaram uma baixa eficácia antioxidante. Embora o composto tenha induzido uma leve diminuição do radical nas concentrações de 10, 50 e 500 μM (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$), os índices de neutralização se mostraram consideravelmente inferiores aos do controle positivo. Esses resultados indicam que **T12** apresenta uma capacidade limitada de atuar pelo mecanismo de captura dos radicais do tipo $\text{ABTS}^{\bullet+}$.

No teste FRAP, que verifica a habilidade redutora dos compostos em relação aos íons férricos, o **T12** evidenciou um efeito antioxidante somente na concentração máxima testada (500 μM), mostrando um aumento significativo na absorbância em comparação ao controle negativo (*** $p < 0,001$) figura 28.

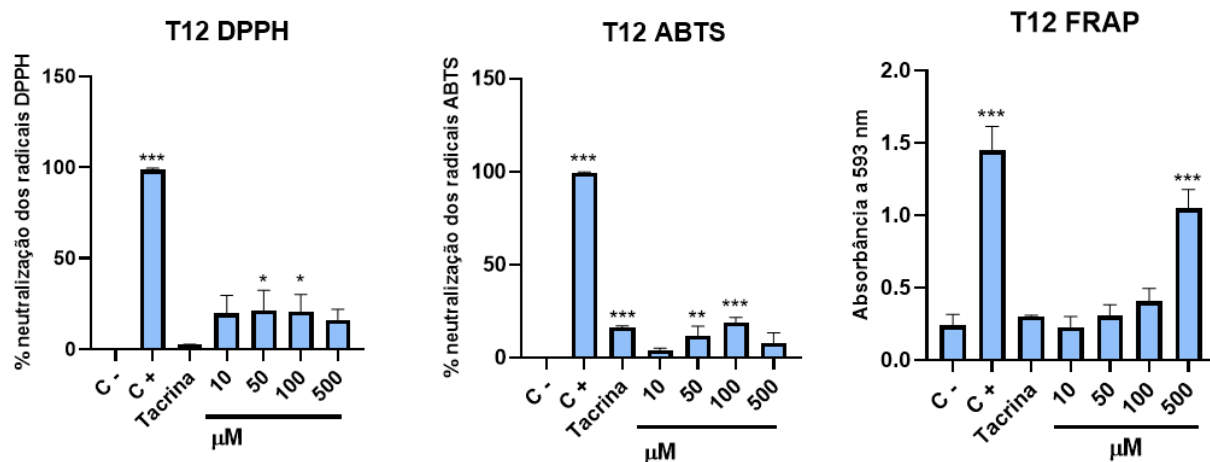


Figura 28: Atividade antioxidante do derivado T12 avaliada pelos ensaios DPPH, ABTS e FRAP, comparando com a tacrina na concentração de 50µM. Os dados estão expressos em média \pm erro padrão da média (n= 3). A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparado com o controle negativo. As análises foram feitas por ANOVA de uma via seguido pelo teste post hoc de Tukey.

No ensaio DPPH, os resultados indicaram que **T13** não apresentou atividade antioxidante significativa em nenhuma das concentrações testadas (10–500 µM), mantendo percentuais de neutralização muito inferiores ao controle positivo, cuja atividade foi altamente significativa (** $p < 0,001$). A ausência de significância estatística em todas as concentrações sugere que **T13** tem baixa ou nula capacidade de doar elétrons ou átomos de hidrogênio para neutralizar o radical DPPH.

Resultados semelhantes foram observados no ensaio ABTS. Ainda que o composto tenha demonstrado alguma atividade antioxidante na maior concentração testada (500 µM, * $p < 0,05$), os níveis de neutralização dos radicais ABTS^{•+} foram consideravelmente inferiores ao controle positivo, indicando eficácia limitada. Em concentrações mais baixas, a atividade antioxidante foi praticamente ausente, com valores próximos aos do controle negativo.

No ensaio FRAP, que avalia o potencial redutor do composto frente aos íons férricos, o derivado **T13** apresentou baixa capacidade antioxidante, evidenciada por valores de absorbância discretos e sem significância estatística na maioria das concentrações. Apenas em 500 µM foi observado um leve aumento da atividade redutora, embora ainda distante dos níveis obtidos pela tacrina (** $p < 0,001$) figura 29.

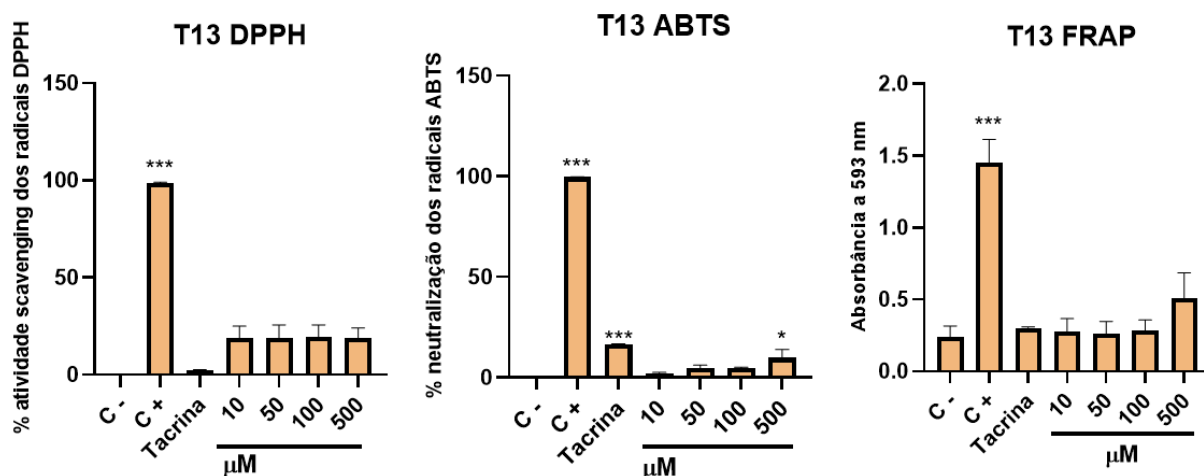


Figura 29: Atividade antioxidante do derivado T13 avaliada pelos ensaios DPPH, ABTS e FRAP, comparando com a tacrina na concentração de 50µM. Os dados estão expressos em média \pm erro padrão da média (n= 3). A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ quando comparado com o controle negativo. As análises foram feitas por ANOVA de uma via seguido pelo teste *post hoc* de Tukey.

6.9 Planejamento e estudos QSAR de derivados da vortioxetina

Alguns descritores das propriedades QSAR foram calculados para derivados da vortioxetina. Nesses estudos, foi possível observar algumas características importantes e relevantes para moléculas cuja finalidade são alvos proteicos. Os dados de LogP e EH, bem como de Polarizabilidade e Massa Molecular obtidos para os compostos apresentados na (Tabela 8) com valores LogP, EH, onde os maiores valores de LogP indicam sua maior lipofilicidade, assim como os menores valores de EH (kcal/mol), representando a menor energia liberada em contato com o solvente aquoso, diretamente relacionado com a lipossolubilidade (Tabela 8).

Tabela 8: Propriedades teóricas de solubilidade e permeabilidade de derivados da vortioxetina, cálculos realizados pelo método PM3.

Compostos	LogP	EH (kcal/mol)	Polarizabilidade (Å ³)	Massa molecular (da)
V1	3,84	-2,04	35,28	345,25
V2	2,91	-3,86	31,61	317,29
V3	2,66	-5,52	34,08	347,32
V4	3,38	-2,62	33,45	331,32
V5	3,43	-3,66	33,54	351,74
V6	3,05	-3,68	31,52	335,28
V7	3,79	-3,37	33,17	385,29
V8	3,91	-4,34	38,88	367,35
V9	3,91	-4,35	38,88	367,35
V10	3,38	-3,14	33,45	331,32
V11	2,66	-4,31	34,08	347,32
V12	3,43	-3,75	33,54	351,54
V13	3,79	-3,45	33,17	385,29
V14	4,67	-2,84	34,74	453,29
V15	3,70	-3,77	34,24	396,19
V16	3,52	-2,92	33,85	407,19
V17	-0,49	-13,13	33,91	363,30
Vortioxetina	4,46	-2,60	36,03	298,45

6.10 Análises DFT dos derivados da vortioxetina

De acordo com as análises de DFT dos derivados da vortioxetina, podemos observar que HOMO e PI, quando comparados entre si e entre a vortioxetina não há diferença significativa. Como o maior valor de HOMO e o menor valor de PI estão diretamente relacionados com a capacidade de doar elétrons, e a capacidade doadora de elétrons caracteriza o composto como nucleofílico, tendo nucleofilicidade relativamente próxima (ANTONCZAK, 2008). Logo, os compostos **V16** e **V17**

apresentaram maiores valores de HOMO, portanto, teoricamente, eles apresentam maior capacidade para doar elétrons conforme valores apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Propriedades teóricas relacionadas a reatividade molecular de derivados selenados da vortioxetina.

Compostos	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GAP (eV)	PI (kcal/mol)
V1	-6,63	-4,95	1,68	155,60
V2	-6.52	-5.00	1.51	156,87
V3	-6.57	-4.97	1.59	150,60
V4	-6,52	-4,98	1,54	155,50
V5	-6.52	-4.98	1.54	156,87
V6	-6,53	-4,96	1,57	155,28
V7	-6,61	-4.99	1.61	156,87
V8	-6,67	-5,66	1,01	149,99
V9	-6,62	-5,78	0,84	148,99
V10	-6.70	-4.88	1,81	150,60
V11	-6.64	-4.82	1,82	150,60
V12	-6.66	-4.81	1.85	156,87
V13	-6.64	-5.00	1.64	156,87
V14	-6.60	-5.05	1.55	163,15
V15	-6.82	-4.94	1.88	156,87
V16	-4,77	-4,43	1,05	155,99
V17	-5,00	-4,06	1,65	157,23
Vortioxetina	-7.79	-5.15	2.63	150,60

O potencial de ionização (PI) é a energia necessária para a retirada de um elétron ou doação de um elétron em uma reação redox de uma molécula, podendo assim, esses valores teóricos representarem possíveis interação com enzimas antioxidantes. Apenas os compostos **V3**, **V9**, **V10**, e **V11** apresentaram valores menores, os quais, teoricamente, seriam os compostos menos reativos em relação às enzimas antioxidantes. Para analisar

os parâmetros teóricos avaliados no estudo de relação estrutura e atividade, tem-se como padrão que, menores valores de PI indicam melhor estabilidade da forma cátion radical e, conseqüentemente, ativos pelo mecanismo SET (*Single electron transfer*).

Já o LUMO, está relacionado com a capacidade de receber elétrons, e GAP com a estabilidade do composto. Diferenças significativas foram observadas apenas para os compostos **V8** e **V9**, que mostraram uma diferença significativa para LUMO evidenciando uma deficiência em elétrons, podendo indicar sítios de acepção de grupos nucleofílicos através de ataque por grupos ricos em elétrons (XUE *et al.*, 2014).

Os orbitais moleculares de fronteira, desempenham um papel fundamental na análise da reatividade química de uma molécula quando essa interage com uma enzima ou proteína alvo. Para realizar essa análise, verificou-se os mapas de distribuição eletrônica correspondentes ao HOMO e LUMO das moléculas Vortioxetina e Se-Vortioxetina conforme mostrado na figura 30. A finalidade dessa investigação consiste em comparar essas distribuições eletrônicas a fim de determinar se a presença do átomo de selênio exerce influência significativa na referida distribuição.

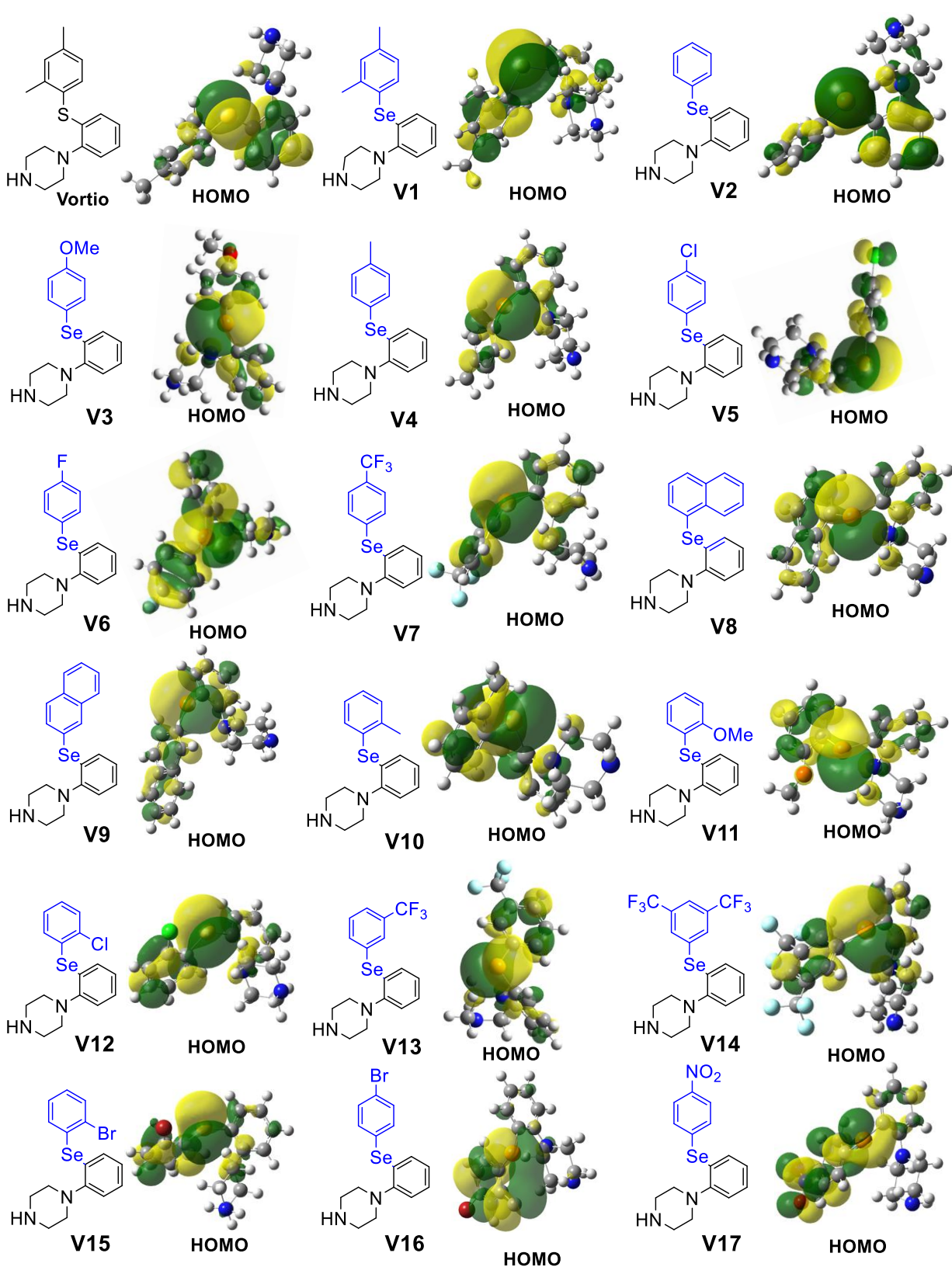


Figura 30: Topologias dos orbitais **HOMO** dos derivados da vortioxetina.

Adicionalmente, realizou-se uma comparação entre o composto **V1**, que é um derivado selenado, mas que apresenta uma variação na estrutura aromática em relação à vortioxetina, na medida em que não possuem os grupos metila. Esse estudo visa avaliar a possível influência das metilas na distribuição eletrônica dos orbitais moleculares. Contudo, pode-se observar que há diferenças na distribuição de HOMO quando substitui o átomo de enxofre por um átomo de selênio **V1**, e uma diferença na distribuição densidade de HOMO no composto sem as metilas **V2**, esse sendo atraída para o anel vizinho a piperazina (Figura 28). No entanto, também se realizou a comparação com outros compostos, que possuem diferentes características.

Destaca-se ao observar os resultados, um indício de que o átomo de selênio desempenha um papel mais substancial na configuração do mapa de HOMO, com uma contribuição mais expressiva na direção do grupo xileno do composto **V1**, em relação ao enxofre presente na vortioxetina. Ademais, foi possível notar uma inversão na dinâmica observada no mapa de LUMO, quando comparando o mapa de HOMO da vortioxetina e Se-vortioxetina composto **V1**, no qual o enxofre assume uma contribuição mais preponderante em relação ao selênio (Figura 29).

Além disso, foi possível observar um padrão de distribuição da densidade eletrônica de LUMO, com diferença apenas em compostos com substituintes de mesma característica química. Porém em posições de substituição diferente como o composto **V5** substituído na posição *para* ao selênio com grupo retirador de elétrons (cloro) no qual atrai a densidade eletrônica de LUMO para o anel aromático modificado. Já o composto **V12** onde o grupo cloro está na posição *orto* ao selênio a densidade eletrônica de LUMO continua no anel aromático da estrutura base, conforme mostrado na (Figura 29). Da mesma forma os compostos **V4** e **V10** possuem uma distribuição da densidade eletrônica de LUMO diferente, mesmo sendo substituintes com característica iguais, sendo doadores de elétrons, mostrando então que a posição pode estar induzindo a característica aceitadora ou doadora elétrons dos compostos interferindo na capacidade antioxidante ou pró oxidante da molécula Figura 31.

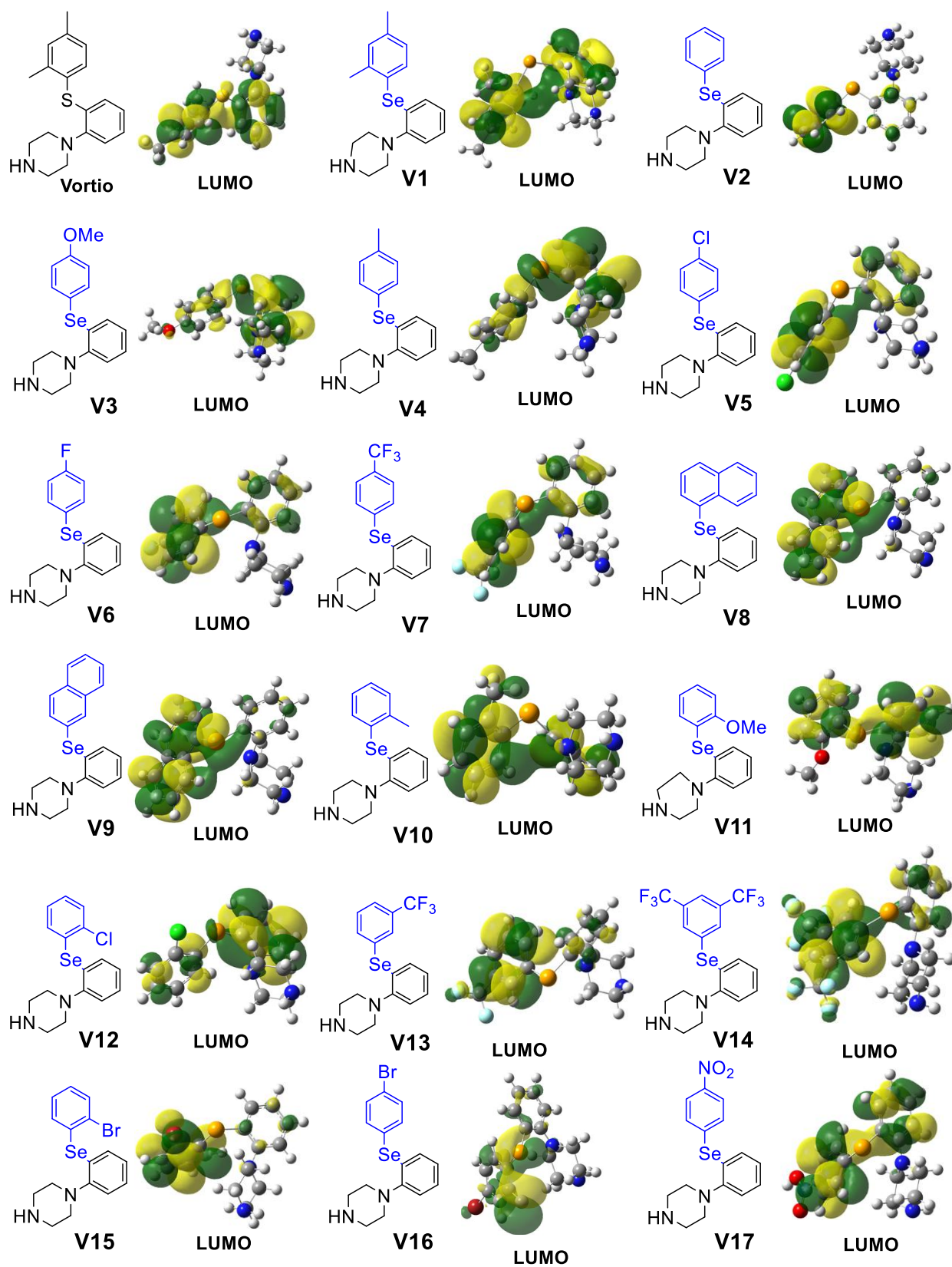


Figura 31: Mapa de distribuição de **LUMO**, de derivados da vortioxetina.

6.11 Estudos farmacocinéticos e toxicológicos dos derivados da vortioxetina

O estudo de absorção e distribuição para os derivados propostos da vortioxetina foi realizado. As predições de propriedades farmacocinéticas que afetam a biodisponibilidade estão expostas na tabela 10, com isso os parâmetros AIH, PBH e Permeabilidade foram analisados para os derivados da vortioxetina. Sendo assim, pôde observar-se que os compostos têm uma boa biodisponibilidade, pois estão dentro do aceitável para um candidato a fármaco. Apenas o composto **V2** não teve um bom parâmetro de biodisponibilidade para ultrapassar abarreira hemato encefálica conforme exposto na (Tabela 10).

Tabela 10: Predições das propriedades farmacocinéticas dos derivados da Vortioxetina.

Compostos	AIH (%)	PBH (LogCC)	Permeabilidade (Pcaco-2 nm/s)
V1	100	0,05	1,34
V2	87,67	-0,01	1,48
V3	84,73	0,03	1,35
V4	84,07	0,03	1,50
V5	97,34	0,01	1,51
V6	87,95	0,02	1,63
V7	96,60	1,11	1,48
V8	99,68	1,26	1,44
V9	99,00	1,23	1,47
V10	84,27	0,04	1,50
V11	84,99	0,03	1,57
V12	98,30	0,02	1,50
V13	97,57	1,08	1,50
V14	95,00	1,08	1,11
V15	98,23	0,01	1,50
V16	97,27	0,09	1,50
V17	74,74	0,17	1,19
Vortioxetina	94,48	0,94	1,34

Para a absorção conforme estes parâmetros: alta absorção SNC LogCC acima de 0,3; para uma média absorção 0,3 ~ 0,1; para uma baixa absorção menor que -1. A análise do perfil toxicológico dos produtos da vortioxetina foi conduzida por meio do software Derek Nexus, que é uma ferramenta de avaliação fundamentada em regras estruturais e amplamente utilizada na triagem inicial de toxicidade de substâncias potenciais para medicamentos. Este sistema se baseia em um banco de dados robusto de alertas toxicológicos estruturais, correlacionando subestruturas moleculares determinadas com efeitos negativos identificados na literatura científica e em bancos de dados de toxicidade tabela 11.

Tabela 11: Predição de toxicidade para os derivados propostos da vortioxetina.

Compostos	Carcinogenicidade em humanos	Hepatotoxicidade em Humanos	Sensibilização da pele
V1	-	-	PLAUSÍVEL
V2	-	-	PLAUSÍVEL
V3	-	-	PLAUSÍVEL
V4	-	-	PLAUSÍVEL
V5	-	-	PLAUSÍVEL
V6	-	-	PLAUSÍVEL
V7	-	-	PLAUSÍVEL
V8	-	-	PLAUSÍVEL
V9	-	-	PLAUSÍVEL
V10	-	-	PLAUSÍVEL
V11	-	-	PLAUSÍVEL
V12	-	-	PLAUSÍVEL
V13	-	-	PLAUSÍVEL
V14	-	-	PLAUSÍVEL
V15	-	-	PLAUSÍVEL
V16	-	-	PLAUSÍVEL
V17	PLAUSÍVEL	-	PLAUSÍVEL
Vortioxetina	-	EVIDÊNCIAS	PLAUSÍVEL

O alerta sobre a toxicidade dos compostos projetados abrange tanto a espécie humana quanto a do camundongo. Para essa análise, o software utiliza substâncias potencialmente nocivas, selecionadas como controles positivos para a validação da ferramenta computacional. O sistema executa essa avaliação fundamentando-se nas regras predefinidas e descreve a conexão entre uma característica estrutural e um grupo tóxico que pode ser responsável por determinados tipos de toxicidade. Além da toxicidade, considera-se que o DEREK também consegue identificar elementos específicos ligados à carcinogenicidade, mutagenicidade, sensibilização cutânea, irritação, teratogenicidade, hepatotoxicidade e neurotoxicidade (YAMASHITA *et al.*, 2000; CUNHA *et al.*, 2015).

Os compostos estudados mostraram reações variadas em relação ao potencial de toxicidade, com ênfase na sensibilização da pele e na carcinogenicidade como os principais aspectos ativados. A seguir, serão apresentados os principais resultados preditivos para cada um dos derivados.

Foi constatado que todos os compostos derivados da vortioxetina analisados mostraram indícios válidos de potencial para causar sensibilização na pele. Essa categorização sugere que as composições moleculares possuem elementos químicos que, conforme a literatura especializada em toxicologia, apresentam provas suficientes para estarem ligadas a esse tipo de reação adversa.

O aviso fundamentado surge quando existe um conhecimento sólido acerca da interação de certos grupos funcionais com proteínas da epiderme, embora o risco real esteja atrelado a variáveis como a absorção pela pele, o metabolismo na região e a regularidade da exposição. Entre as subestruturas frequentemente ligadas à sensibilização

6.12 Estudo de docking molecular para os derivados da vortioxetina

Nesta etapa foram realizados estudos de *docking* molecular, a fim de prever as interações dos derivados da vortioxetina com os receptores 5HT (serotonina) o sistema serotoninérgico que possui cerca de 14 receptores associados à proteína G, verificou se

também o perfil de interação para as proteínas MAO-A e MAO-B os scores de interação foram analisados para os quatro receptores que a vortioxetina tem ação conforme (Tabela 12).

Tabela 12: Resultados dos valores de afinidade de ligação (ΔG), em - kcal/mol, dos derivados da vortioxetina com os receptores 5-hidroxitriptamina 1 B, (5-HT1B) e 5-hidroxitriptamina 3A, (5-HT3A).

Compostos	ΔG (-kcal/mol) 5-HT1B	(ΔG (-kcal/mol) 5-HT3A	(ΔG (-kcal/mol) MAO-A	(ΔG (-kcal/mol) MAO-B
V1	-8,6	8,0	-8,7	-9,2
V2	-7,8	-7,8	-8,2	-8,2
V3	-8,2	-7,2	-8,2	-8,6
V4	-8,1	-7,5	-9,2	-8,7
V5	-8,1	-7,6	-8,3	-8,5
V6	-8,2	-8,2	-8,2	-9,0
V7	-8,8	-7,9	-9,4	-9,7
V8	-9,8	-8,9	-9,0	-9,1
V9	-9,7	-8,9	-10,0	-10,3
V10	-8,4	-7,9	-7,6	-8,7
V11	-8,1	-7,7	-7,4	-7,8
V12	-8,3	-8,0	-8,0	-8,6
V13	-9,3	-8,5	-8,9	-9,7
V14	-10,2	-8,3	-9,7	-6,3
V15	-8,6	-7,6	-8,8	-7,8
V16	-8,0	-7,5	-9,3	-8,9
V17	-8,3	-7,7	-9,2	-9,1
Vortioxetina	-8,4	-7,9	-9,4	-9,4

Este estudo objetivou identificar a interação dos derivados propostos e compará-los com a vortioxetina, a qual possui ação agonista com o receptor 5-hidroxitriptamina 1B, (5-HT1B), e uma grande afinidade com esse receptor. Possui ação agonista parcial com o receptor 5-hidroxitriptamina 3 A, (5-HT3A) e afinidade moderada, no caso do

receptor 5-hidroxitriptamina 3A, (5-HT3A), a vortioxetina tem ação antagonista com uma afinidade moderada (OKADA *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos no estudo de interação com os receptores 5-HT1B e 5-HT3A para os derivados propostos mostraram que alguns desses compostos possuem possíveis atividades biológicas, pois, alguns tem *score* de energia de interação melhores que o padrão com atividade conhecida (vortioxetina) figura 32.

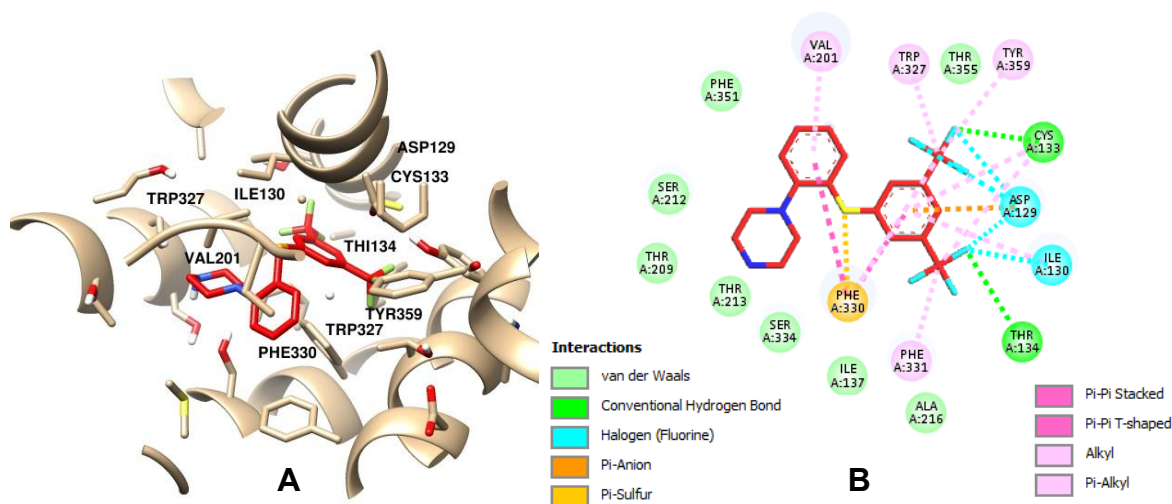


Figura 32: Mapa de interação do composto **V14** com o receptor 5-HT1B a melhor orientação ligante receptora **A**, perfis de interação 2D mostrando as principais interações **B**.

O composto **V14** foi o que obteve o melhor *score* de interação com o receptor 5-HT1B, conforme mostrado na figura 30. É possível observar diversas interações com importantes aminoácidos do bolsão ativo deste receptor, destacando as interações como ligações convencionas de hidrogênio com a Tirosina 134 (Thr134) e a Cisteína 133 (Cys133), além de interações halogênicas com o Aspartato 129 (Asp129) e Isoleucina 130 (Ile130), os aminoácidos Cys133, Asp129 e Ile130, estão posicionados de forma que as cadeias laterais formam uma fenda hidrofóbica. Isso pode explicar a interação desses aminoácidos com a porção trifluorometila (CF₃) do composto **V14**, cabe destacar também as interações com os aminoácidos Fenilalanina 330 (Phe330) e o Triptofano 327 (Trp327) os quais são os aminoácidos que podem estar relacionados com a ativação e inativação desse receptor.

Os receptores 5-HT₃, formam complexos homoméricos e heteroméricos que medeiam uma corrente de entrada de rápida ativação e dessensibilização, no transporte de íons de sódio e potássio. A subunidade tem um papel crucial no controle de abertura e fechamento desse canal, e ainda exerce um papel na sensibilização das demais subunidades, o interesse farmacológico por esse receptor pode ser tanto agonista como antagonista.

O composto **V8** interage com um conjunto de aminoácidos posicionados na fenda superior do sítio de ligação, destacando as interações π -sigma e π - π com os aminoácidos isoleucina 116 (Ile116), triptofano 145 (Trp145), tirosina 186 (Tyr186) e a tirosina 193 (Tyr193) Figura 33.

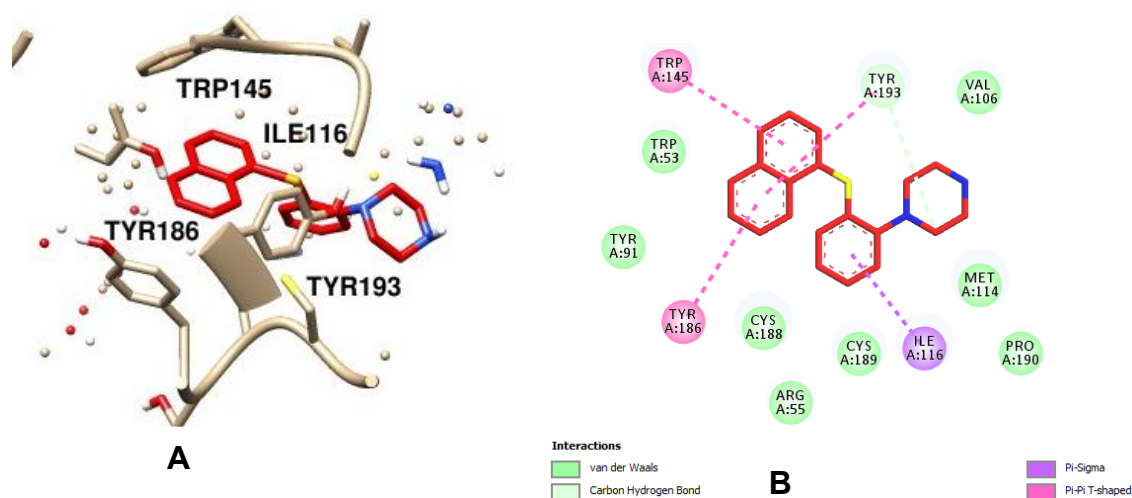


Figura 33: Mapa de interação do composto **V8** com o 5-HT₃ e a melhor orientação ligante-receptor **A**, perfis de interação 2D evidenciando as principais interações **B**.

A cavidade do sítio de ligação da MAO-A, é formada por aproximadamente 11 resíduos alifáticos e 5 aromáticos. Nos quais deixa a cavidade com um ambiente muito hidrofóbico, os quatro aminoácidos principais que desempenham um papel importante na atividade catalítica são, lisina 350 (Lys305), triptofano 379 (Trp397), tirosina 407 (Tyr407) e tirosina 444 (Tyr444), na MAO-A.

A MAO é uma flavoenzima, ou seja, dependente de um cofator para realizar suas funções enzimáticas dependente do cofator Flavina Adenina Dinucleotídeo (FAD), portanto tem um sítio de ligação longo, dividido por grupos preferencias de resíduos como

domínios de ligação ao FAD e domínio de interação com o substrato os resíduos que interagem com o substrato vai de 89-219 e 295-399 já os resíduos que interagem com o FAD vai de 220-294 e 400-462, logo nosso composto parece ter preferência de ligação com o grupo de aminoácidos que interagem com substrato conforme mostrado na figura 34.

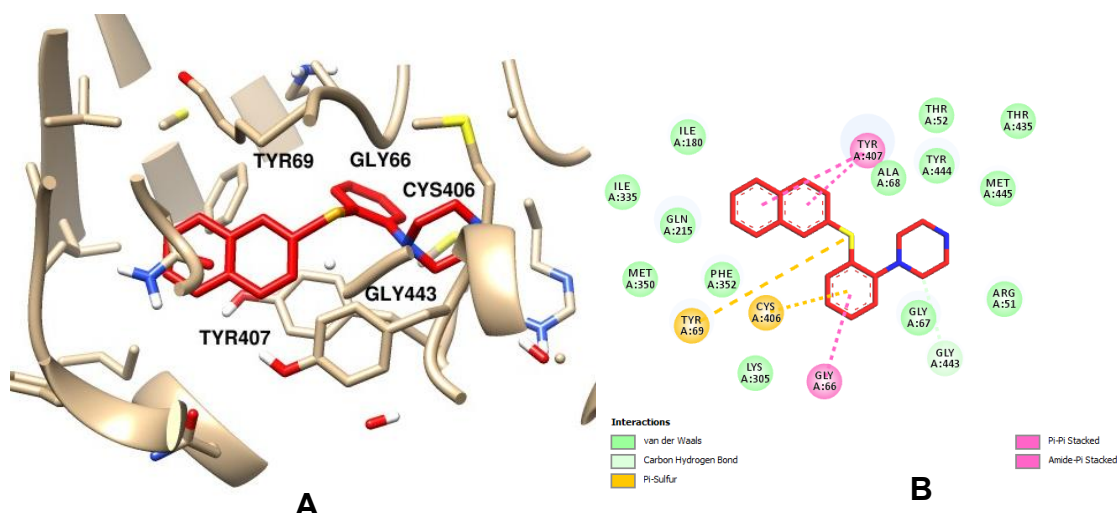


Figura 34: Mapa de interação do composto **V9** com a MAO-A e a melhor orientação ligante-receptor **A**, perfis de interação 2D mostrando as principais interações **B**.

6.13 Predição metabólica da vortioxetina

A previsão metabólica para a vortioxetina realizada por meio do software ADME *predictor*, com intuito de validarmos o método, bem como o conhecimento sobre os locais de oxidação preferencial do complexo enzimático citocromo P450 (CYP), sugere que a vortioxetina é predominantemente metabolizada por meio da hidroxilação e oxidação de enxofre. Essas transformações são consistentes com o metabolismo esperado para compostos com núcleos aromáticos e contendo heteroátomos, demonstrando a vulnerabilidade química da molécula quanto a biometabolização hepática.

Entre os metabólitos que podem ser formados, a adição de grupos hidroxila e a oxidação do enxofre, que produz sulfóxidos e sulfonas, resulta na formação de espécies mais polares. Essas modificações podem aumentar a hidrossolubilidade e, por esse

motivo, podem favorecer a eliminação renal, diminuindo assim a biodisponibilidade da vortioxetina figura 35.

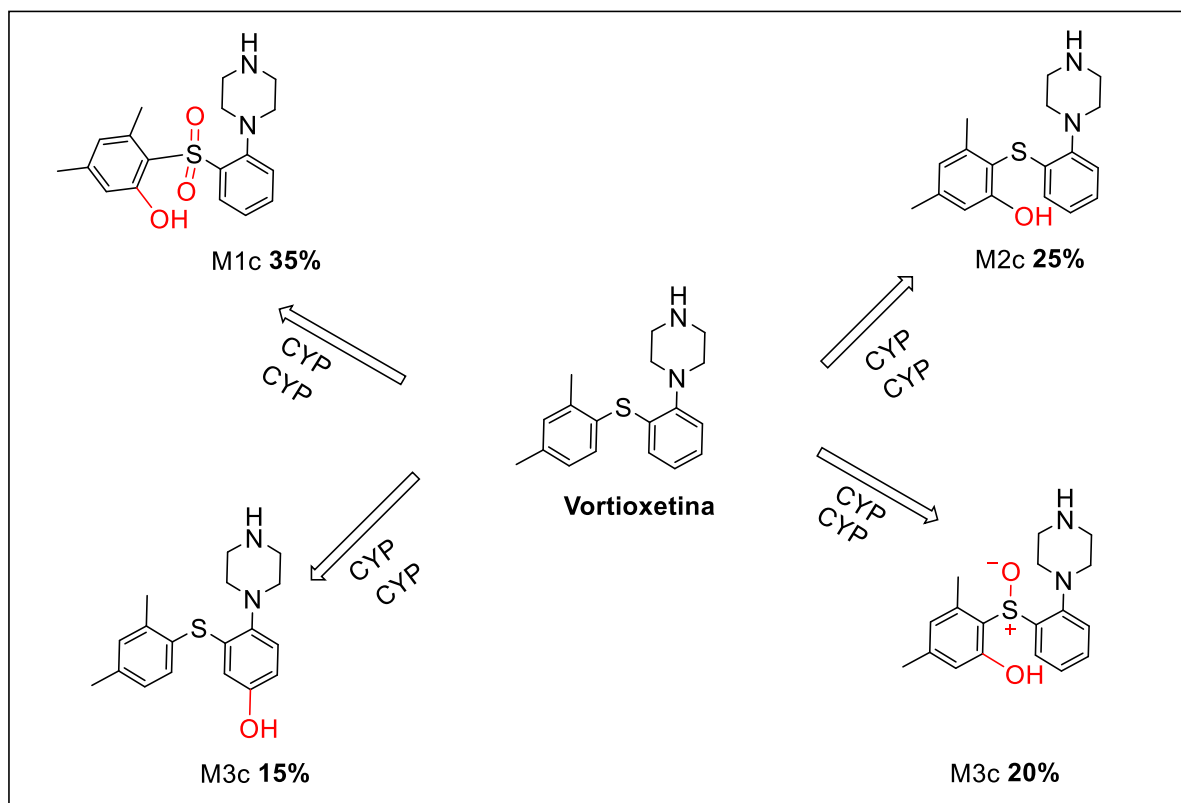


Figura 35: Predição metabólica da vortioxetina por meio da biotransformação mediada por enzimas do complexo citocromo P450 (CYP).

Essa análise mostrou uma forma de seletividade na inserção de grupos hidroxilas, refletida na maior formação de certos metabólitos. Essa seletividade pode ser explicada pela menor densidade eletrônica e menor impedimento estérico em algumas regiões da molécula o que favorece o encaixe com isoformas do CYP, como o CYP2D6 e CYP3A4, que são frequentemente relatadas como responsáveis pelo metabolismo de fármacos no geral, dados estes que corroboram com a literatura.

Ao analisarmos a vortioxetina apenas com substituição do átomo de enxofre por selênio na estrutura, observamos que alterou o perfil metabólico de forma drástica talvez devido à maior polarizabilidade do selênio e à sua suscetibilidade a processos oxidativos de oxidação do citocromo P450 (CYP). Há diferenças significativas entre os dois sistemas na ocorrência predominante dos principais metabólitos.

A vortioxetina tem maior propensão a produzir metabólitos hidroxilado e de enxofre oxidado (sulfóxidos e ácidos sulfônicos) (entre 35% e 25%, respectivamente). O análogo selenado apresentou uma propensão muito menor a oxidação de metabólitos, exemplificada pelo metabólito correspondente com maior probabilidade de ser formado (M1c: 25%). Essa redução pode ser devida aos intermediários selenados ser quimicamente mais estáveis ou à ligação mais fraca do sistema enzimático CYP a esses centros de reação Figura 36.

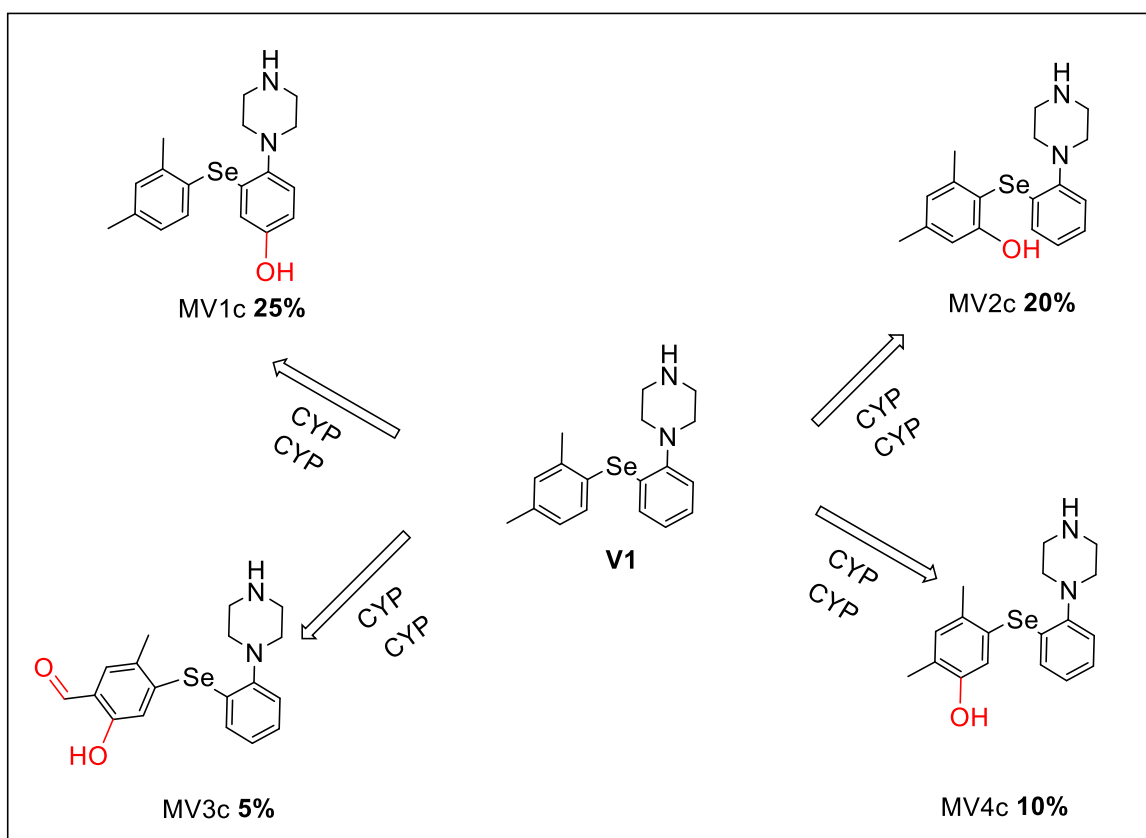


Figura 36: Principais metabólitos previstos para o derivado selenado da vortioxetina por ação das enzimas do citocromo P450.

Nestes resultados, no entanto, há um maior número de metabólitos hidroxilados no anel aromático, com alterações em sua predominância (25%, 20% e 10%). Esses achados indicam que a presença de selênio redireciona o metabolismo e diminui a formação deles.

Analizamos os compostos mais promissores, e o composto **V8**, apresentou um perfil metabólico particularmente promissor, distinguindo-o dos demais compostos nos

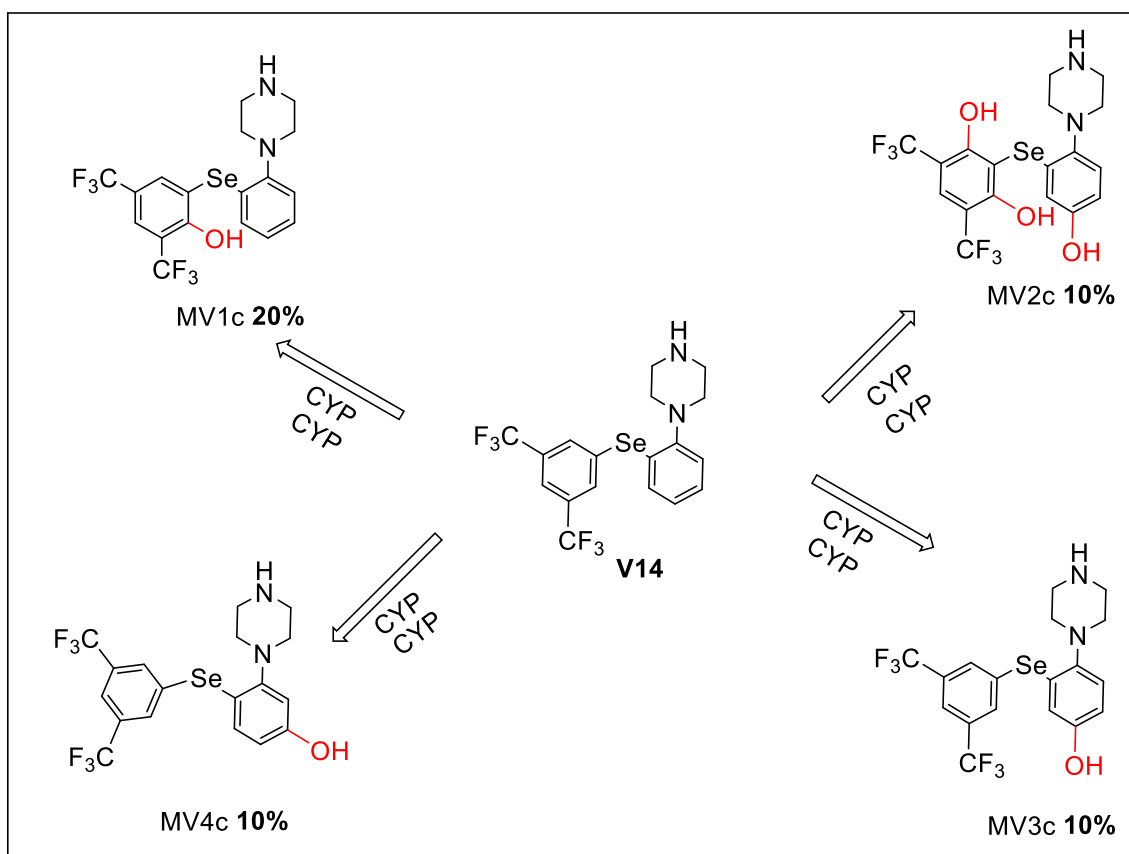
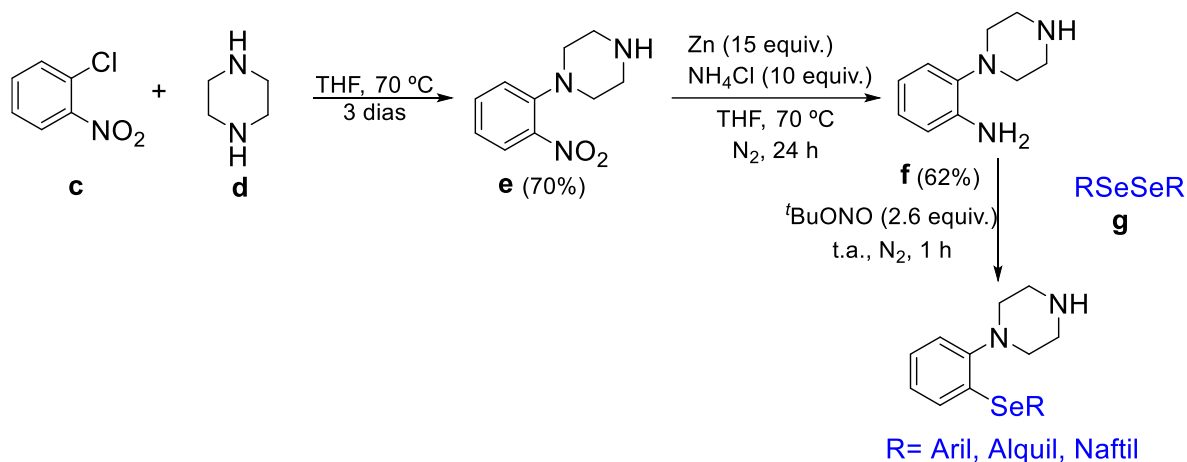


Figura 38: A determinação dos principais metabólitos oxidativos do composto **V14** ocorre através da mediação enzimática pelo complexo citocromo P450.

Os metabólitos observados são formados por hidroxilação em posições estratégicas, o metabólito M1c apresenta hidroxilação, em uma posição distinta da cadeia lateral representando o principal produto de biotransformação com 20% de frequência relativa. O metabólito M4c, com 10%, apresenta hidroxilação semelhante, porém em uma posição distinta da cadeia lateral. Já M2c e M3c exibem padrões mais complexos de oxidação, com múltiplas hidroxilações, tanto no anel aromático quanto na cadeia lateral contendo selênio. Essas modificações sugerem uma maior suscetibilidade dessas regiões à bioativação enzimática. A presença de grupos trifluorometila ($-\text{CF}_3$) na porção selenofenila pode influenciar significativamente o perfil metabólico, favorecendo oxidações seletivas.

6.14 Síntese dos derivados mais promissores da vortioxetina

Quanto aos derivados da vortioxetina, empregamos a abordagem SBDD *Structure Based Drug Design*, ou seja, planejamento de fármacos baseado na estrutura do alvo biológico, estes estudos ainda estão em andamento. Logo, pretendemos sintetizar os derivados estudados teoricamente que apresentaram os resultados mais expressivos. Este estudo encontra-se em fase de desenvolvimento conforme mostrado no esquema 2.



Esquema 2: Etapas sintéticas para obtenção de derivados da vortioxetina.

7 CONCLUSÕES

As simulações computacionais efetuadas através de cálculos fundamentados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) revelaram que os compostos derivados apresentam diferentes perfis de reatividade, com mudanças notáveis nos valores de HOMO-LUMO, GAP eletrônico, momento dipolar e eletronegatividade. Essas variações indicam modificações significativas em relação à estabilidade química e ao potencial de interações intermoleculares. As propriedades eletrônicas identificadas sugerem que a adição de átomos de selênio pode aumentar a capacidade antioxidante, imitando a atividade de enzimas.

A alteração na estrutura da tacrina e da vortioxetina, através da adição de grupos selenados e substituintes com diversas características eletrônicas, levou à criação de compostos com perfis eletrônicos distintos. Análises DFT mostraram que os compostos contendo selênio apresentaram valores de GAP eletrônico variando entre 0,86 e 1,15 eV, para derivados da tacrina e 0,84 e 1,88 eV, para derivados da vortioxetina, o que sugere uma boa estabilidade e um potencial de reatividade regulada para compostos contendo átomos de selênio. As distribuições HOMO-LUMO demonstraram mudanças na densidade eletrônica em áreas propensas à interação com alvos farmacológicos.

Análises com *docking* molecular indicaram que vários compostos possuem altas afinidades de ligação. Os compostos **T12**, **T13** e **T14** derivados da tacrina apresentaram uma energia de ligação entre -11,7 kcal/mol e -12,7 kcal/mol com a enzima AChE, superando a tacrina padrão, que possui -9,4 kcal/mol, o que sugere um potencial inibitório mais significativo. Por outro lado, os compostos **V8**, **V9** e **V14** derivados da vortioxetina apresentaram uma afinidade de interação que varia entre -9,7 e -10,2 kcal/mol com o receptor 5-HT1B, sendo comparável ou até superior à vortioxetina, que apresenta -9,2 kcal/mol, e mostrou interações estáveis com resíduos cruciais, como Asp129 e Phe330.

As análises realizadas *in silico* das propriedades ADME-Tox mostraram que os compostos têm uma boa permeabilidade teórica, alta absorção intestinal e potencial de atravessar a barreira hematoencefálica (PBH). Os compostos **T13** e **T14**, derivados da tacrina contendo selênio, não apresentaram sinais de hepatotoxicidade, ao contrário da tacrina original, cuja principal desvantagem é o seu metabolismo através da CYP1A2,

resultando na formação do metabólito 7-hidroxitacrina. Além disso, os derivados selenados revelaram um menor potencial para inibir a CYP2D6, o que pode reduzir as interações medicamentosas, especialmente no contexto do uso de antidepressivos. Além disso a predição metabólica para derivados selenados da vortioxetina, prevê uma redução drástica na metabolização da fase I, associada à rápida metabolização e baixa biodisponibilidade de antidepressivos como a vortioxetina.

As simulações de dinâmica molecular realizadas durante 100 ns evidenciaram a estabilidade estrutural dos complexos formados entre ligante e receptor, apresentando desvios médios de RMSD abaixo de 2,5 Å. Os gráficos de RMSF revelaram baixa variação dos resíduos que participam da interação direta, indicando que a conformação ativa e a estabilidade da interação foram preservadas durante o período simulado.

Os resultados obtidos corroboram a hipótese inicial de que alterações na estrutura da tacrina e da vortioxetina, particularmente com a adição de fragmentos selenados, podem resultar em compostos mais seguros e com um potencial terapêutico elevado. Esta pesquisa enfatiza a relevância da combinação entre química medicinal, modelagem molecular no âmbito da biotecnologia e síntese orgânica no processo de desenvolvimento de novas opções de medicamentos para doenças complexas e multifatoriais.

Dessa forma, as informações aqui apresentadas servem como um alicerce para novas pesquisas biológicas, enfatizando o potencial dessas moléculas como modelos multialvo no tratamento de doenças neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos.

É importante mencionar que as informações obtidas sobre os derivados da tacrina já foram publicados em revistas científicas da área. A síntese foi publicada no ano de 2024 (SACRAMENTO, *et al.*, 2024) e os dados teóricos no presente ano (MORAIS *et al.*, 2025). Enquanto os achados relativos aos derivados da vortioxetina estão neste momento sendo organizados para publicação em um periódico especializado da área.

Portanto, alguns desses derivados da vortioxetina seguirão para as próximas etapas do trabalho que é a síntese dos derivados que apresentam características promissoras, sendo os compostos **V8**, **V9**, **V13** e **V14**. Esses compostos apresentaram um bom *score* de energia de interação para os alvos testados, no caso do receptor 5-HT1A que é um dos alvos de maior afinidade da vortioxetina, demonstrando energia de interação menor que o fármaco controle.

REFERÊNCIAS

2022 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, 18(4), 700–789, **2022**.

ABRAHAM, M. J.; MURTOLA, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S.; SMITH, J. C.; HESS, B.; LINDAHL, E. GROMACS: High-performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1–2, 19–25, **2015**.

AGRAWAL, I., MEHENDALE, A. M., MALHOTRA, R. Risk Factors of Postpartum Depression. **Cureus**, 14(10), e30898, **2022**.

ALAM, M. Y., JACOBSEN, P. L., CHEN, Y., SERENKO, M., MAHABLESHWARKAR, A. R. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. **International clinical psychopharmacology**, 29(1), 36–44, **2014**.

ALONSO, A. D., GRUNDKE-IQBAL, I., BARRA, H. S., IQBAL, K. Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 94(1), 298–303, **1997**.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, **2013**.

BECK, A. T.; ALFORD, B. A. Depressão, causas e tratamento. **2. ed.** Porto Alegre: Artmed, **2011**.

BERENDSEN, H. J. C.; POSTMA, J. P. M.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DINOLA, A.; HAAK, J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, 3684–3690, **1995**.

BERNETTI, M.; BUSSI, G. Pressure control using stochastic cell rescaling. **The Journal of Chemical Physics**, 153, 11, 114107, **2020**.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**. 25. 24. 5789, **2020**.

BRINKMANN, E., GLANERT, S., HÜPPE, M., MONCADA GARAY, A. S., TSCHPE, S., SCHWEIGER, U., KLEIN, J. P. Psychometric evaluation of a screening question for persistent depressive disorder. **BMC psychiatry**, 19, 119, **2019**.

BROMMELHOFF, J. A., GATZ, M., JOHANSSON, B., MCARDLE, J. J., FRATIGLIONI, L., PEDERSEN, N. L. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia?

Findings in a population-based sample of Swedish twins. **Psychology and aging**, 24(2), 373–384, **2009**.

BUSSI, G.; DONADIO, D.; PARRINELLO, M. Canonical sampling through velocity rescaling. **The Journal of Chemical Physics**, 126, 1, 014101, **2007**.

CACACE, R., SLEEGERS, K., VAN BROECKHOVEN, C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, 12(6), 733–748, **2016**.

CARDOSO B., R, ROBERTS B., R., BUSH A., I AND HARE D., J. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. **Metallomics** 7: 1213-1228, **2015**.

CHANG, Y.; HAWKINS, B. A.; DU, J. J.; GROUNDWATER, P. W.; HIBBS, D. E.; LAI, F. A Guide to In Silico Drug Design. **Pharmaceutics**, 15, 1, 49. **2022**.

CHOI, C. W.; KANG, S. Y.; LEE, J. H.; LEE, Y. M.; PARK, H. K.; PARK, W. K.; KIM, S. N. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison. **Plant Science**, 163, 6, 1161–1168, **2002**.

CONRAD C., D. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. **Reviews in the neurosciences**, 19(6), 395–411. **2008**.

COYLE, J., T., PRICE, D., L., DELONG, M., R. Doença de Alzheimer: um distúrbio da inervação colinérgica cortical. **Science**, 219 (4589), 1184-1190, **1983**.

CUELLAR, A. K., JOHNSON, S. L., WINTERS, R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. **Clinical Psychology Review**, 25, n. 3, 307-39, **2005**.

CUI, L., LI, S., WANG, S., WU, X., LIU, Y., YU, W., WANG, Y., TANG, Y., XIA, M., & LI, B. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 30, **2024**.

CUNHA, E. L.; SANTOS, C. F.; BRAGA, F. S.; COSTA, J. S; SILVA, R. C.; FAVACHO, H. A. S.; HAGE-MELIM, L. I. S.; CARVALHO, J. C. T.; SILVA, C. H. T. P.; SANTOS, C. B. R. Computational investigation of antifungal compounds using molecular modeling and prediction of ADME/Tox properties. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, 12, 3682–3691, **2015**.

CZAPSKI, G., A., STROSZNAJDER, J., B. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**.; 22(21) 11677, **2021**.

D'AGOSTINO, A., ENGLISH, C., D., REY, J., A. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. **P &T**, 40(1), 36–40, **2015**.

DAVIES, P. MALONEY, A. J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. **Lancet** 2, 1403, **1976**.

DE BOER, D., NGUYEN, N., MAO, J., MOORE, J., SORIN, E. J. A Comprehensive Review of Cholinesterase Modeling and Simulation. **Biomolecules**, 11(4), 580, **2021**.

DOBO, K. L.; GREENE, N.; FRED, C.; GLOWIENKE, S.; HARVEY, J. S.; HASSELGREN, C.; JOLLY, R.; KENYON, M. O.; MUNZNER, J. B.; MUSTER, W.; NEFT, R.; REDDY, M. V.; WHITE, A. T.; WEINER, S. In silico methods combined with expert knowledge rule out mutagenic potential of pharmaceutical impurities: an industry survey. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 62, 449-455, **2012**.

DOLINSKY, T. J.; CZODROWSKI, P.; LI, H.; NIELSEN, J. E.; JENSEN, J. H.; KLEBE, G.; BAKER, N. A. PDB2PQR: expanding and upgrading automated preparation of biomolecular structures for molecular simulations. **Nucleic Acids Research**, 35, 2, W522–W525, **2007**.

DONG, X. X., WANG, Y., QIN, Z. H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Acta pharmacologica Sinica**, 30(4), 379–387, **2009**.

DURRANT, J. D., & MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations and drug discovery. **BMC biology**, 9(1), 1-9, **2011**.

ESSMANN, U.; PERERA, L.; BERKOWITZ, M. L.; DARDEN, T.; LEE, H.; PEDERSEN, L. G. A smooth particle mesh Ewald method. **The Journal of Chemical Physics**, 103, 19, 8577–8593, **1995**.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No. 1907/2006. **Official Journal of the European Union**, L 353, p. 1–1355, 31 Dec. **2008**.

FALCO, A. D., DAPHNE, S. C., RACHEL, A., H. D., NICOLÁS, A., R., Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, Rio de Janeiro. 39, 1, 63-80, **2016**.

FALCO, A., D., CUKIERMAN, D., S., HAUSER-DAVIS, R., A., REY, N., A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, 39, 1, 63-80, **2016**.

FERRARI, A. J.; CHARLSON, F. J.; NORMAN, R. E.; PATEL, V.; GOSS, J.; WHITEFORD, H. A.; VOS, T. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLoS Medicine**, 10, 11, e1001547, **2013**.

FERREIRA, L. G.; DOS SANTOS, R. N.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, 20, 13384-13421, **2015**.

FRIES, G. R., SALDANA, V. A., FINNSTEIN, J. & REIN, T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. **Molecular Psychiatry**, 28, 284-297. **2023**.

FRIKER, L. L., SCHEIBLICH, H., HOCHHEISER, I. V., BRINKSCHULTE, R., RIEDEL, D., LATZ, E., GEYER, M., HENEKA, M. T. β -Amyloid Clustering around ASC Fibrils Boosts Its Toxicity in Microglia. **Cell reports**, 30(11), 3743–3754, **2020**.

FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, et al., Gaussian 09, Revision A. 02, gaussian. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 200, 28, **2009**.

GIACCONE, G., TAGLIAVINI, F., LINOLI, G., BOURAS, C., FRIGERIO, L., FRANGIONE, B., BUGIANI, O., Down patients: extracellular preamyloid deposits precede neuritic degeneration and senile plaques. **Neuroscience letters**, 97(1-2), 232–238. **1989**.

GJERSTAD, J. K., LIGHTMAN, S. L., SPIGA, F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. **Stress**, 21(5), 403–416, **2018**.

GOMBAR, V. K.; ALBERTS, J. J.; CASSIDY, K. C.; MATTIONI, B. E.; MOHUTSKY, M. A. In silico metabolism studies in drug discovery: prediction of metabolic stability. **Current Drug Metabolism**, 2, 177–188, **2006**.

GREIG, N. H., UTSUKI, T., INGRAM, D. K., WANG, Y., PEPEU, G., SCALI, C., YU, Q. S., MAMCZARZ, J., HOLLOWAY, H. W., GIORDANO, T., CHEN, D., FURUKAWA, K., SAMBAMURTI, K., BROSSI, A., LAHIRI, D. K. Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer beta-amyloid peptide in rodent. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 102(47), 17213–17218, **2005**.

GRICIUC, A., SERRANO-POZO, A., PARRADO, A. R., LESINSKI, A. N., ASSELIN, C. N., MULLIN, K., HOOLI, B., CHOI, S. H., HYMAN, B. T., TANZI, R. E. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. **Neuron**, 78(4), 631–643, **2013**.

GRIMSBY, J., CHEN, K., WANG, L., J., LAN, N., C., SHIH, J., C. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 88, 3637, **1991**.

HALL, F. S.; WU, J.; PRATT, A. L.; SUTER, K. E.; LEUNG, J. Y. New approaches to treatment-resistant depression. **Pharmacology & Therapeutics**, 248, 108488, **2024**.

HALL, S.; PARR, B.-A.; HUSSEY, S.; ANOOPKUMAR-DUKIE, S.; ARORA, D.; GRANT, G.D. The neurodegenerative hypothesis of depression and the influence of antidepressant medications. **European Journal of Pharmacology**. 983, 176967, 15. **2024**.

HAMPEL, H., MESULAM M.-M., CUELLO, A. C., FARLOW, M. R., GIACOBINI, E., GROSSBERG, G. T., KHACHATURIAN, A. S., VERGALLO A., CAVEDO, E., SNYDER, P. J., KHACHATURIAN, Z. S. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease, **Brain**. 141; 1917–1933, **2018**.

HARSANYI, S.; KUPCOVA, I.; DANISOVIC, L.; KLEIN, M. Biomarcadores selecionados de depressão: quais são os efeitos das citocinas e da inflamação? **Revista Internacional de Ciências Moleculares**. 24. 1. 578, **2023**.

HEHRE, W.J.; RADOM, L.; SCHLEYER, P.V.R.; POPLE, J.A. Ab Initio Molecular Orbital Theory, **Wiley: New York**, **1986**.

HESS, B.; BEKKER, H.; BERENDSEN, H. J.C.; FRAAIJE, J. G.E.M. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. **Journal of Computational Chemistry**, 18, 12, 1463–1472, **1997**.

HILLHOUSE, T. M., & PORTER, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Experimental and clinical psychopharmacology**, 23(1), 1–2, **2015**.

HILLHOUSE, T. M., PORTER, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Experimental and clinical psychopharmacology**, 23(1), 1–21, **2015**.

HOLPER, S., WATSON, R., YASSI, N. Tau as a Biomarker of Neurodegeneration. **International journal of molecular sciences**, 23(13), 7307, **2022**.

HOLTZMAN, D. M., MORRIS, J. C., GOATE, A. M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. **Science translational medicine**. 3(77), 771, **2011**.

IANCU, A., PIETROSEL, V.-A., SALMEN, T., BICA, CI, PĂUNICĂ, I., ANDRONACHE, LF, GHERGHICEANU, F., & CURIS, C. Depressão Pós-Parto: Fatores Associados e Subdiagnóstico. **Jornal da Mente e Ciências Médicas**, 10 (1), 131-138, **2023**.

JOHNSON, G. V., & STOOTHOFF, W. H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. **Journal of cell science**, 117(24), 5721–5729, **2004**.

JORGENSEN, W. L.; JENSON, C. Temperature dependence of TIP3P, SPC, and TIP4P water from NPT Monte Carlo simulations: seeking temperatures of maximum density. **Journal of Computational Chemistry**, 19, 10, 1179–1186, **1998**.

JU, Y., & TAM, K. Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Neural regeneration research**, 17(3), 543–549, **2022**.

JURRUS, E.; ENGEL, D.; STAR, K.; MONSON, K.; BRANDI, J.; FELBERG, L. E.; BROOKES, D. H.; WILSON, L.; CHEN, J.; LILES, K.; CHUN, M.; LI, P.; GOHARA, D. W.; DOLINSKY, T.; KONECNY, R.; KOES, D. R.; NIELSEN, J. E.; HEAD-GORDON, T.; GENG, W.; KRASNY, R.; WEI, G.-W.; HOLST, M. J.; MCCAMMON, J. A.; BAKER, N. A. Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. **Protein Science**, 27, 1, 112–128, **2018**.

KAGAMI, L.; WILTER, A.; DÍAZ, A.; VRANKEN, W. The ACPYPE web server for small-molecule MD topology generation. **Bioinformatics**, 39, 6, 350, **2023**.

KAGEYAMA, K., IWASAKI, Y., DAIMON, M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. **International journal of molecular sciences**, 22(22), 12242. **2021**.

KHAMIDULLINA, Z., MARAT, A., MURATBEKOVA, S., MUSTAPAYEVA, N. M., CHINGAYEVA, G. N., SHEPETOV, A. M., IBATOVA, S. S., TERZIC, M., AIMAGAMBETOVA, G. Postpartum Depression Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management: An Appraisal of the Current Knowledge and Future Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, 14(7), 2418. **2025**.

KING, M., ASHRAF, N. Tricyclic Antidepressant-Induced Anticholinergic Delirium in a Young Healthy Male Individual. **Drug safety - case reports**, 5(1), 1, **2018**.

KITCHING D. Depression in dementia. **Australian prescriber**, 38(6), 209–2011, **2015**.

KNORR, U., VINBERG, M., KESSING, L. V., WETTERSLEV, J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, 35(9), 1275-1286, **2010**.

KONG, L. H., LIU, M., LI, H., SHANG, R. R., LV, S. M., WANG, Z. L., & REN, Q. Progress in Molecular Mechanisms of Depression Induced by Mother-Infant Separation and Intervention of Traditional Chinese Medicine. **Alpha psychiatry**, 26, 45684. **2025**.

KOROLKOVAS, A. Fundamentos da Farmacologia Molecular. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara S. A. p. 783, **1988**.

LEE, S., JEONG, J., KWAK, Y., PARK, S. K. Depression research: where are we now?. **Molecular brain**, 3, 8. **2010**.

LEISTIKOW, Nicole; SMITH, Milena H. The role of sleep protection in preventing and treating postpartum depression. **Seminars in Perinatology**, 48, 6, 151947, **2024**.

LENARDÃO E.J., FREITAG R.A., DABDOUB M.J., BATISTA A.C.F., SILVEIRA C. DA C. "Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Quím Nova** [Internet].;26(1):123–9. **2003**.

LENG, F., EDISON, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? **Nat Rev Neurol** 17, 157–172, **2021**.

LI, T., LU, L., PEMBER, E., LI, X., ZHANG, B., ZHU, Z. New Insights into Neuroinflammation Involved in Pathogenic Mechanism of Alzheimer's Disease and Its Potential for Therapeutic Intervention. **Cells**, 11, 192, **2022**.

LI, X.; LI, X.; LIU, F.; LI, S.; SHI, D. Rational multitargeted drug design strategy from the perspective of a medicinal chemist. **Journal of Medicinal Chemistry**. 64, 15, 10581–10605, **2021**.

LI, Y., MENG, Q., YANG, M., LIU, D., HOU, X., TANG, L., WANG, X., LYU, Y., CHEN, X., LIU, K., YU, A. M., ZUO, Z., BI, H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, 9(6), 1113–1144, **2019**.

LIANG, F., FENG, R., GU, S., JIANG, S., ZHANG, X., LI, N., XU, M., TANG, Y., WANG, F. Neurotransmitters and Electrophysiological Changes Might Work as Biomarkers for Diagnosing Affective Disorders. **Disease markers**, 2021, 9116502, **2021**.

LIPINSKI C.A., LOMBARDO F., DOMINY B.W., FEENEY P.J. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". **Advanced Drug Delivery Reviews**. 46, (1–3), 3–26, **2001**.

LLOYD, K. G., ZIVKOVIC, B., SCATTON, B., MORSELLI, P. L., BARTHOLIMI, G. The gabaergic hypothesis of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 13(3-4), 341-351, **1989**.

LUO, Z.; LIANG, L.; SHENG, J.; PANG, Y.; LI, J.; HUANG, L.; LI, X. Synthesis and biological evaluation of a new series of ebselen derivatives as glutathione peroxidase (GPx) mimics and cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 22, 4, 1355-1361, **2014**.

LUSCHER, B., SHEN, Q., SAHIR, N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. **Molecular psychiatry**, 16(4), 383–406, **2011**.

MAKHAEVA, G. F., KOVALEVA, N. V., BOLTNEVA, N. P., LUSHCHEKINA, S. V., RUDAKOVA, E. V., STUPINA, T. S., TEREENTIEV, A. A., SERKOV, I. V., PROSHIN, A.

N., RADCHENKO, E. V., PALYULIN, V. A., BACHURIN, S. O., RICHARDSON, R. J. Conjugates of tacrine and 1,2,4-thiadiazole derivatives as new potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment: Synthesis, quantum-chemical characterization, molecular docking, and biological evaluation. **Bioorganic chemistry**, 94, 103387, **2020**.

MALHI, G. S., BELL, E. The case for bipolar depression. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 499-502, **2019**.

MASTERS, C. L., BATEMAN, R., BLENNOW, K., ROWE, C. C., SPERLING, R. A., CUMMINGS, J. L., Alzheimer's disease. **Nat Rev Dis Primers** 1, 15056 (**2015**).

MCENENY-KING, A., OSMAN, W., EDGINTON, A. N., RAO, P. P. N. Cytochrome P450 binding studies of novel tacrine derivatives: Predicting the risk of hepatotoxicity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, 27(11), 2443–2449, **2017**.

MENDEZ, M. F. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, 25(1), 34–51, **2019**.

MESSARAH, M., KLIBET, F., BOUMENDJEL, A., ABDENNOUR, C., BOUZERNA, N., BOULAKOUD, M. S., EL FEKI, A. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. **Experimental and toxicologic pathology**, 64(3), 167-174, **2012**.

MESULAM M. M. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. **The Journal of comparative neurology**, 521(18), 4124–4144, **2013**.

MORAIS, R. B.; SACRAMENTO, M. D.; SCIMMI, C.; LOURENÇO, D. D. A.; KREMER, F. S.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. DFT-based elucidation and evaluation of selenium-modified tacrine derivatives: theoretical and physicochemical insights for Alzheimer's disease therapy. **Molecules**, 30, 12, 2553, **2025**.

MORENO, R., A., MORENO, D., H., SOARES, M., B., M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 21, pp. 24-40, **1999**.

MULLIGAN, M. K., ABREO, T., NEUNER, S. M., PARKS, C., WATKINS, C. E., HOUSEAL, M. T., SHAPAKER, T. M., HOOK, M., TAN, H., WANG, X., INGELS, J., PENG, J., LU, L., KACZOROWSKI, C. C., BRYANT, C. D., HOMANICS, G. E., WILLIAMS, R. W. Identification of a Functional Non-coding Variant in the GABA A Receptor $\alpha 2$ Subunit of the C57BL/6J Mouse Reference Genome: Major Implications for Neuroscience Research. **Frontiers in genetics**, 10, 188, **2019**.

NASERI, N. N., WANG, H., GUO, J., SHARMA, M., & LUO, W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. **Neuroscience letters**, 705, 183-194, **2019**.

NG, J., PAPANDREOU, A., HEALES, S. J., KURIAN, M. A. Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. **Nature Reviews Neurology**, 11(10), 567-584, **2015**.

NICHOLS, D., E., E NICHOLS, C., D. Serotonin Receptors, **Chemical Reviews**, 108 (5), 1614-1641, **2008**.

NOVAK, M., VAJRYCHOVA, M., KOUTSILIERI, S., SISMANOGLU, D. C., KOBRLOVA, T., PRCHAL, L., SOUKUP, O. Tacrine First-Phase Biotransformation and Associated Hepatotoxicity: A Possible Way to Avoid Quinone Methide Formation. **ACS Chemical Biology**. **2023**.

NUMAKAWA, T., & KAJIHARA, R. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor as an Essential Mediator in Neuronal Functions and the Therapeutic Potential of Its Mimetics for Neuroprotection in Neurologic and Psychiatric Disorders. **Molecules**, 30(4), 848. **2025**.

OKADA M., OKUBO R., FUKUYAMA K. Vortioxetine Subchronically Activates Serotonergic Transmission via Desensitization of Serotonin 5-HT_{1A} Receptor with 5-HT₃ Receptor Inhibition in Rats. **Int J Mol Sci**. 10, 20(24), 6235, **2019**.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE (OMS). Relatório sobre a saúde no mundo 2001 – Saúde mental. Nova concepção, nova esperança. Genebra, Organização mundial da saúde **2001**.

PARDO-MORENO, T.; GONZÁLEZ-ACEDO, A.; RIVAS-DOMÍNGUEZ, A.; GARCÍA-MORALES, V.; GARCÍA-COZAR, F. J.; RAMOS-RODRÍGUEZ, J. J.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L. Therapeutic approach to Alzheimer's disease: current treatments and new perspectives. **Pharmaceutics**. 14, 6, 1117, 24 **2022**.

PARISH, A. L., GILLIS, B., ANTHAMATTEN, A. Pharmacotherapy for Depression and Anxiety in the Primary Care Setting. **The journal for nurse practitioners: JNP**, 19(4), 104556, **2023**.

PARR, R. G.; YANG. W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules; **Oxford University Press: New York**. **1989**.

PASHA F.A., MUDDASSAR M., SRIVASTAVA A.K., CHO S.J. In silico QSAR studies of anilinoquinolines as EGFR inhibitors. **J Mol Model**; 16: 263–77, **2010**.

PASQUINI, M., BERARDELLI, I., BIONDI, M. Ethioopathogenesis of depressive disorders. **Clinical practice and epidemiology in mental health**, 10, 166–171. **2014**.

PATANI, R., HARDINGHAM, G. E. LIDDELOW, S. A. Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. **Nat Rev Neurol** 19, 395–409 **2023**.

PRATER, K. E., GREEN, K. J., MAMDE, S., SUN, W., COCHOIT, A., SMITH, C. L., CHIOU, K. L., HEATH, L., ROSE, S. E., WILEY, J., KEENE, C. D., KWON, R. Y., SNYDER-MACKLER, N., BLUE, E. E., LOGSDON, B., YOUNG, J. E., SHOJAIE, A., GARDEN, G. A., JAYADEV, S. Human microglia show unique transcriptional changes in Alzheimer's disease. **Nature aging**, 3(7), 894–907, **2023**.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, 26, 9-10, 1231–1237, **1999**.

REUTER, A., NERLAND, A., PRITCHETT, D., SKOREY, M. Antidepressant Medication Use During Lactation: A Review for Providers. **South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association**, 77(4), 172–179. **2024**.

RICCIARELLI R, FEDELE E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. **Curr Neuropharmacol**. 15(6),926-935, **2017**.

ROY, R. G., MANDAL, P. K., & MAROON, J. C. Oxidative Stress Occurs Prior to Amyloid A β Plaque Formation and Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease: Role of Glutathione and Metal Ions. **ACS chemical neuroscience**, 14(17), 2944–2954, **2023**.

SACRAMENTO, M.; MORAIS, R. B.; SILVEIRA LIMA, A.; ZUGNO, G. P.; DE OLIVEIRA, R. L.; DA COSTA, G. P.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. Selenylated analogs of tacrine: synthesis, in silico and in vitro studies of toxicology and antioxidant properties. **Chemistry – An Asian Journal**, 19, 19, e202400637, **2024**.

SÁIZ-VÁZQUEZ, O., GRACIA-GARCÍA, P., UBILLOS-LANDA, S., PUENTE-MARTÍNEZ, A., CASADO-YUSTA, S., OLAYA, B., SANTABÁRBARA, J. Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. **J. Clin. Med.**, 10, (9) 1809, **2021**.

SÁIZ-VÁZQUEZ, O.; GRACIA-GARCÍA, P.; UBILLOS-LANDA, S.; PUENTE-MARTÍNEZ, A.; CASADO-YUSTA, S.; OLAYA, B.; SANTABÁRBARA, J. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: a systematic review of longitudinal meta-analyses. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10. 9. 1809, 21. **2021**.

SALMAN, M. M.; AL-OBAIDI, Z.; KITCHEN, P.; LORETO, A.; BILL, R. M.; WADE-MARTINS, R. Advances in Applying Computer-Aided Drug Design for Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. 22, 9, 4688, **2021**.

SANT'ANA, N., J., FILHO, P., H., G., MENDONÇA, R., R., M., KAMADA, Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, São Paulo, 16(2), 127-131, **2018**.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. **International journal of psychiatry**, 4, 3, 203–17, **1967**.

SCHRAMM, E., KLEIN, D. N., ELSAESSER, M., FURUKAWA, T. A., DOMSCHKE, K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. **The lancet. Psychiatry**, 7(9), 801–812, **2020**.

SCHUTTER, D. J. The cerebello-hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation hypothesis in depressive disorder. **Medical hypotheses**, 79(6), 779-783, **2012**.

SHARMA, O. P.; BHAT, T. K. DPPH antioxidant assay revisited. **Food Chemistry**, 113, 4, 1202–1205, **2009**.

ŠIMIĆ, G., BABIĆ LEKO, M., WRAY, S., HARRINGTON, C., DELALLE, I., JOVANOVIĆ, N., BAŽADONA, D., BUÉE, L., DE SILVA, R., DI GIOVANNI, G., WISCHIK, C., HOF, P. R. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. **Biomolecules**, 6(1), 6, **2016**.

SIMULATIONS PLUS, Inc. **ADMET Predictor**: Version 11.0. Lancaster, CA: Simulations Plus Inc., [s.d.].

SINGH, K., BHATIA, R., KUMAR, B., SINGH, G., MONGA, V. Design Strategies, Chemistry and Therapeutic Insights of Multi-target Directed Ligands as Antidepressant Agents. **Current neuropharmacology**, 20(7), 1329–1358, **2022**.

SOUSA DA SILVA, A. W.; VRANKEN, W. F. ACPYPE – AnteChamber PYthon Parser interface. **BMC Research Notes**, 5, 367, **2012**.

STANCIU, G.D.; LUCA, A.; RUSU, R.N.; BILD, V.; BESCHEA CHIRIAC, S.I.; SOLCAN, C.; BILD, W.; ABABEI, D.C. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. **Biomolecules**, 10, 40, **2020**.

STEINBRENNER H and SIES H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. **Arch Biochem Biophys** 536, 152-157, **2013**.

STOLERO, N., FRENKEL, D. The dialog between neurons and microglia in Alzheimer's disease: The neurotransmitters view. **Journal of neurochemistry**, 158(6), 1412–1424, **2021**.

STRATIL, P.; KLEJDUS, B.; KUBÁŇ, V. Determination of Total Content of Phenolic Compounds and Their Antioxidant Activity in Vegetables Evaluation of Spectrophotometric Methods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 54, 3, 607–616, **2006**.

TIAN, C.; KASAVAJHALA, K.; BELFON, K. A. A.; RAGUETTE, L.; HUANG, H.; MIGUES, A. N.; BICKEL, J.; WANG, Y.; PINCAY, J.; WU, Q.; SIMMERLING, C. ff19SB: Amino-acid-specific protein backbone parameters trained against quantum mechanics energy surfaces in solution. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 16, 1, 528–552, **2020**.

TODOROVIĆ VUKOTIĆ, N.; ĐORĐEVIĆ, J.; PEJIĆ, S.; ĐORĐEVIĆ, N.; PAJOVIĆ, S. B. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. **Archives of Toxicology**, 95, 3, 767–789, **2021**.

TSUNO, N., HOMMA, A. What is the association between depression and Alzheimer's disease? **Expert Rev. Neurother.**, 9, 1667–1676, **2009**.

VALLIANATOU, T., SHARIATGORJI, M., NILSSON, A., FRIDJONSDOTTIR, E., KÄLLBACK, P., SCHINTU, N., SVENNINGSSON, P., ANDRÉN, P. E. Molecular imaging identifies age-related attenuation of acetylcholine in retrosplenial cortex in response to acetylcholinesterase inhibition. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, 44(12), 2091–2098, **2019**.

VISMARI, L., ALVES, G. J., PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Rev Psiq Clín.**, São Paulo. 35, 5, 196-204, **2008**.

WANG J., XIE, X-Q., HOU T., AND XU X. Fast Approaches for Molecular Polarizability Calculations. **The Journal of Physical Chemistry** 111 (20), 4443-4448, **2007**.

WANG, P. S., AGUILAR-GAXIOLA, S., ALONSO, J., ANGERMEYER, M. C., BORGES, G., BROMET, E. J., BRUFFAERTS, R., DE GIROLAMO, G., DE GRAAF, R., GUREJE, O., HARO, J. M., KARAM, E. G., KESSLER, R. C., KOVESS, V., LANE, M. C., LEE, S., LEVINSON, D., ONO, Y., PETUKHOVA, M. WELLS, J. E. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. **The Lancet**, 370(9590), 841–850, **2007**.

WANG, R., REDDY, P. H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease**, 57(4), 1041–104, **2017**.

WEGMANN, S., BIERNAT, J., MANDELKOW, E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. **Current opinion in neurobiology**, 69, 131-138, **2021**.

WEI, H.; MCCAMMON, J. A. Structure and dynamics in drug discovery. **npj Drug Discovery**. 1, 1, **2024**.

World Health Organization,(WHO) (Acessado em Setembro de 2023).
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, **2023**. 137 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>. Acesso em: 03 jul. 2025.

WRAGG, R. E., JESTE, D. V. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. **The American journal of psychiatry**, 146(5), 577–587, **1989**.

WU, L., ROSA-NETO, P., HSIUNG, G. Y., SADOVNICK, A. D., MASELLIS, M., BLACK, S. E., JIA, J., GAUTHIER, S. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). **The Canadian journal of neurological sciences**. 39(4), 436–445, **2012**.

YAMASHITA, S.; FURUBAYASHI, T.; KATAOKA, M.; SAKANE, T.; SEZAKI, H.; TOKUDA, H. Optimized conditions for prediction of intestinal drug permeability using Caco-2 cells. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 10, p. 195–204, **2000**.

YIM, I. S., TANNER STAPLETON, L. R., GUARDINO, C. M., HAHN-HOLBROOK, J., DUNKEL SCHETTER, C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. **Annual review of clinical psychology**, 11, 99–137, **2015**.

ZHAO, M. Z., SONG, X. S., & MA, J. S. Gene × environment interaction in major depressive disorder. **World journal of clinical cases**, 9, 9368–9375, **2021**.

ZHOU S.F., ZHONG W.Z. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. **Molecules**. 13;22(2):279, **2017**.

ZHOU, Y., DANBOLT, N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. **Journal of neural transmission**, 121(8), 799–817, **2014**.

ZHOU, Y., WANG, S., ZHANG, Y. Catalytic reaction mechanism of acetylcholinesterase determined by Born-Oppenheimer ab initio QM/MM molecular dynamics simulations. **The journal of physical chemistry. B**, 114(26), 8817–8825, **2010**.

ZHU, J., JIN, J., TANG, J. Inflammatory pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. **Frontiers in pharmacology**, 13, 955672, **2022**.