



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
CURSO DE MEDICINA

NATANAEL DE SOUSA NEVES

**AVALIAÇÃO *in silico* DA TOXICIDADE E BIOATIVIDADE DE ALCALOIDES
IMIDAZÓLICOS PRESENTES NAS FOLHAS DE JABORANDI (*Pilocarpus
microphyllus* Stapf ex Holm.)**

Parnaíba – PI

2025

NATANAEL DE SOUSA NEVES

**AVALIAÇÃO *in silico* DA TOXICIDADE E BIOATIVIDADE DE ALCALOIDES
IMIDAZÓLICOS PRESENTES NAS FOLHAS DE JABORANDI (*Pilocarpus
microphyllus* Stapf ex Holm.)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Delta de Parnaíba – UFDPar, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Mauro Mendes Pinheiro Machado.

Parnaíba – PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

N518a Neves, Natanael de Sousa

Avaliação *in silico* da toxicidade e bioatividade de alcaloides imidazólicos presentes nas folhas de jaborandi *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holm. [recurso eletrônico] / Natanael de Sousa Neves. – 2025.

50 f.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.

Orientação: Prof. Me. Mauro Mendes Pinheiro Machado.

1. Bioinformática médica. 2. Compostos naturais. 3. Metabólitos secundários. 4. Prospecção de moléculas. I. Título.

CDD: 615

NATANAEL DE SOUSA NEVES

**AVALIAÇÃO *in silico* DA TOXICIDADE E BIOATIVIDADE DE ALCALOIDES
IMIDAZÓLICOS PRESENTES NAS FOLHAS DE JABORANDI (*Pilocarpus
microphyllus* Stapf ex Holm.)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso
de Graduação em Medicina da Universidade Federal do
Delta de Parnaíba – UFDPAr, como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Mauro Mendes Pinheiro Machado.

Aprovado em: 20/06/2025

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Me. Mauro Mendes Pinheiro Machado (UFDPAr)
Orientador

Prof. Me. Paulo Sérgio de Araujo Sousa (UFDPAr)
Examinador interno

Prof. Me. Fabrício dos Santos Machado (UFDPAr)
Examinador interno (UFDPAr)

Dedico este trabalho à minha mãe,
o primeiro amor que eu conheci.

RESUMO

O jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) é uma planta nativa da América do Sul, conhecida pelo seu uso medicinal e pela presença de alcaloides imidazólicos em suas folhas, com destaque para a pilocarpina. Apesar da relevância terapêutica da pilocarpina, outros alcaloides presentes na planta ainda não possuem suas atividades biológicas exploradas. Assim, este trabalho objetivou avaliar, por meio de métodos *in silico*, o perfil toxicológico e a bioatividade da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina presentes nas folhas de *P. microphyllus*. Foram analisados efeitos adversos, o perfil de toxicidade, bem como as atividades antibacteriana, antifúngica e antiviral, utilizando as ferramentas ADVER-Pred, pkCSM, AntiBac-Pred, AntiFun-Pred e AntiVir-Pred, respectivamente. Os resultados demonstraram que os compostos avaliados não apresentaram efeitos adversos significativos para os parâmetros cardiotoxicos, hepáticos e renais, em que a pilocarpina e macaubina destacaram-se com melhor perfil de segurança. Além disso, a pilocarpina apresentou potencial atividade antifúngica frente a *Rhizopus oryzae* e atividade antibacteriana contra *Prevotella oralis*. Esses achados reforçam o potencial terapêutico de compostos naturais e a importância de abordagens computacionais na triagem inicial de moléculas com possível aplicação biotecnológica, visando o desenvolvimento de novas drogas.

Palavras-chave: Compostos naturais; Metabólitos secundários; Prospecção de moléculas; Bioinformática médica.

ABSTRACT

Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) is a plant native to South America, known for its medicinal use and the presence of imidazole alkaloids in its leaves, particularly pilocarpine. Despite the therapeutic relevance of pilocarpine, the biological activities of other alkaloids present in the plant remain unexplored. Therefore, this study aimed to evaluate, through *in silico* methods, the toxicological profile and bioactivity of epiisopiloturine, epiisopilosine, pilocarpine, pilosine, isopilosine, and macaubine found in the leaves of *P. microphyllus*. Adverse effects, toxicity profile, antibacterial, antifungal, and antiviral activities were analyzed using the tools ADVER-Pred, pkCSM, AntiBac-Pred, AntiFun-Pred, and AntiVir-Pred, respectively. The results showed that the evaluated compounds did not present significant adverse effects regarding cardiotoxic, hepatic, and renal parameters, with pilocarpine and macaubine exhibiting the most favorable safety profiles. Additionally, pilocarpine demonstrated potential antifungal activity against *Rhizopus oryzae* and antibacterial activity against *Prevotella oralis*. These findings highlight the therapeutic potential of natural compounds and the importance of computational approaches in the initial screening of molecules with possible biotechnological applications aimed at drug development.

Keywords: Natural compounds; Secondary metabolites; Molecule screening; Medical bioinformatics.

Sumário	
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	10
2.1 Geral	10
2.2 Específicos	10
3. JUSTIFICATIVA	11
4. REFERENCIAL TEÓRICO	12
4.1 Jaborandi (<i>P. microphyllus</i>) e alcaloides imidazólicos	12
4.2 Bioatividade de alcaloides imidazólicos do jaborandi	14
4.3 Química Computacional	16
5. METODOLOGIA	19
5.1 Detalhes computacionais	19
5.2 Análise de efeitos adversos	19
5.3 Toxicidade	19
5.4 Atividade antibacteriana	19
5.5 Atividade antifúngica	20
5.6 Atividade antiviral	20
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6.1 Avaliação dos efeitos adversos dos alcaloides de <i>P. microphyllus</i>	22
6.2 Perfil toxicológico dos alcaloides de <i>P. microphyllus</i>	24
6.3 Atividade antibacteriana dos alcaloides de <i>P. microphyllus</i>	27
6.4 Atividade antifúngica dos alcaloides de <i>P. microphyllus</i>	29
6.5 Atividade antiviral dos alcaloides de <i>P. microphyllus</i>	30
7. CONCLUSÃO	31
8. REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES	37
APÊNDICE A – Atividade antibacteriana dos alcaloides imidazólicos.	37
APÊNDICE B – Atividade antifúngica dos alcaloides imidazólicos.	44
APÊNDICE C – Atividade antiviral dos alcaloides imidazólicos.	47

1. INTRODUÇÃO

Jaborandi é o nome popular atribuído às espécies do gênero *Pilocarpus*, derivado da língua tupi-guarani *ya-mbor-endi*, que significa “o que provoca salivação”. O saber tradicional associado às plantas de jaborandi é considerado uma das mais valiosas heranças culturais dos povos indígenas da Amazônia, que historicamente utilizam essa planta com finalidades medicinais (Caldeira et al., 2017; Sousa et al., 2021; Sousa, 2022). No Brasil, seu valor comercial se baseia no extrativismo da folha, principalmente pela expansão do mercado de pilocarpina, um alcaloide extraído das folhas de jaborandi da espécie *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holm. e utilizado em forma de solução oftálmica para o tratamento de glaucoma (Urbano; Pinheiro, 2002; Sousa, 2022).

A distribuição geográfica da *P. microphyllus*, espécie nativa do Brasil, está concentrada principalmente nas regiões norte e nordeste e nos estados do Pará, Maranhão e Piauí (Lima et al., 2015; Sousa, 2022). A *P. microphyllus* apresenta ampla diversidade de metabólitos secundários, como alcaloides, cumarinas, lignanas e terpenóides. Em relação aos alcaloides, até o momento quinze destes metabólitos foram identificados em diferentes espécies de jaborandi (*Pilocarpus* spp.) (Sousa et al., 2021; Sousa, 2022).

A pilocarpina, isolada das folhas de *P. microphyllus*, foi o primeiro alcaloide identificado nesta espécie e possui grande relevância medicinal e econômica por atuar como estimulante do sistema nervoso autônomo parassimpático, sendo empregada comercialmente em cirurgias oculares e no tratamento do glaucoma e da xerostomia (Rocha et al., 2017; Rocha et al., 2018; Sousa, 2022).

Dentre os 15 alcaloides já identificados, podemos destacar, além da pilocarpina, a pilosina, isopilosina, epiisopilosina, epiisopiloturina e macaubina como moléculas que podem apresentar potencial atividade biológica (Rocha et al., 2017; Rocha et al., 2018; Sá et al., 2021).

Dentre as atividades já elucidadas para estes alcaloides, sabe-se que a pilocarpina é utilizada como agente miótico no tratamento do glaucoma e como sialagogo para aliviar a xerostomia (Cordeiro, 2015), enquanto a epiisopiloturina, possui propriedades antiparasitárias, incluindo ação contra *Schistosoma mansoni* e *Leishmania amazonensis*, *Leishmania brasiliensis* e *Leishmania major* (Veras et al., 2012; Sousa et al., 2023). A epiisopiloturina e a epiisopilosina destacam-se também pelo seu potencial anti-inflamatório

em diferentes modelos inflamatórios (Silva et al., 2013; Carvalho et al., 2018; Rocha et al., 2017; Rocha et al., 2019; Almeida et al., 2023; Sousa et al., 2023; Rodrigues et al., 2024).

Estudos realizados com bactérias gram-negativas, com as cepas *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, e gram-positivas, com as cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, demonstram que os alcaloides pilosina, isopilosina, epiisopilosina, epiisopiloturina e macaubina não apresentam atividade antibacteriana contra estes microrganismos (Rocha et al., 2017; Sousa et al., 2023). Testes realizados com a epiisopiloturina com *Salmonella enterica* ATCC 14028 apontam que o alcaloide também não possui atividade contra esta bactéria (Sousa et al., 2023).

Além destas atividades biológicas, estudos computacionais *in silico* indicam que os alcaloides imidazólicos das folhas de jaborandi têm potencial para atuarem como agentes antivirais contra o Sars-CoV-2, por meio do bloqueio da atividade de proteínas que são essenciais para o processo de replicação viral (Borges Filho et al., 2021; Melo et al., 2021; Sá et al., 2021).

Tendo em vista que estas moléculas possuem poucas atividades biológicas elucidadas, torna-se necessário explorar o amplo espectro de ações em sistemas biológicos que estes alcaloides podem apresentar. Assim, a ciência computacional surge como uma ferramenta essencial em diversos campos da medicina, especialmente na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos, ampliando possibilidades e oferecendo inúmeras vantagens, tanto em termos de custo quanto na condução das pesquisas (Saldanha; Langel; Vale, 2023).

Nesse sentido, a investigação *in silico* desses metabólitos secundários oferece uma abordagem eficiente para a triagem de compostos promissores que apresentem baixa toxicidade e poucos efeitos adversos, contribuindo para o desenvolvimento de novas drogas que possam surgir como alternativas terapêuticas e com perfil de segurança conhecido.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo avaliar a toxicidade e atividade antimicrobiana *in silico* dos alcaloides imidazólicos epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina presentes nas folhas de *P. microphyllus*, com foco em suas possíveis aplicações terapêuticas.

2.2 Específicos

- Avaliar os possíveis efeitos adversos de arritmia, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade, infarto do miocárdio e nefrotoxicidade dos alcaloides de *P. microphyllus*;
- Verificar o perfil toxicológico dos alcaloides imidazólicos de *P. microphyllus*;
- Investigar o potencial antibacteriano, antifúngico e antiviral dos alcaloides de *P. microphyllus*;

3. JUSTIFICATIVA

O crescente interesse pelo uso de produtos naturais como fonte de novos agentes terapêuticos tem impulsionado a pesquisa em torno de compostos bioativos extraídos de plantas medicinais. Dentre esses, os alcaloides imidazólicos presentes nas folhas de *P. microphyllus* têm despertado atenção devido ao seu potencial farmacológico, especialmente em aplicações antimicrobianas, anti-inflamatórias e no tratamento de distúrbios oftalmológicos (Monteiro et al., 2023; Lima et al., 2015; Sousa et al., 2021; Cordeiro, 2015; Rodrigues et al., 2024).

Apesar da importância reconhecida dessa planta na medicina tradicional e do uso consolidado da pilocarpina, há uma notável escassez de estudos sobre a atividade biológica e os efeitos toxicológicos de outros alcaloides presentes em *P. microphyllus*, como epiisopiloturina, epiisopilosina, pilosina, isopilosina e macaubina. Essa lacuna científica dificulta a avaliação do real potencial terapêutico desses compostos e a identificação de possíveis riscos associados ao seu uso. Nesse contexto, abordagens *in silico* têm se destacado por oferecerem uma alternativa ética, econômica e eficiente para a triagem toxicológica e farmacológica de moléculas bioativas (Saldanha; Langel; Vale, 2023).

Diante disso, este trabalho justifica-se pela necessidade de ampliar o conhecimento sobre os benefícios e riscos dos alcaloides de *P. microphyllus*, utilizando ferramentas computacionais para prever sua toxicidade e bioatividade, tendo em vista que estes resultados podem orientar futuras pesquisas experimentais e contribuir para o uso mais seguro e eficaz desses compostos no contexto terapêutico.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Jaborandi (*P. microphyllus*) e alcaloides imidazólicos

Jaborandi é o termo vulgar associado a um conjunto de espécies de plantas, da família Rutaceae, nativas da América do Sul. No Brasil, a flora dessa família é excepcionalmente relevante pois se encontram 13 espécies, sendo 11 delas encontradas exclusivamente no território brasileiro (Lima et al., 2015; Sousa, 2022).

O *P. microphyllus* (Figura 1) é uma espécie botânica de relevância farmacêutica, reconhecida como a única fonte natural para extração em nível industrial da pilocarpina, alcaloide utilizado na composição de diversos medicamentos, principalmente nos de tratamento do glaucoma e da xerostomia (Monteiro et al., 2023). Com elevada incidência nos estados do Pará, Maranhão e Piauí, essa espécie concentra-se principalmente nas regiões norte e nordeste do Brasil. Sua ocorrência, especialmente no leste paraense, oeste e norte maranhense, e norte piauiense, impulsiona significativo extrativismo vegetal, movimentando a comercialização de toneladas de folhas da planta anualmente nesses estados (Lima et al., 2015), com o Maranhão sendo o maior produtor, seguido por Pará e Piauí (Monteiro et al., 2023).

Figura 1 - Jaborandi (*P. microphyllus*) e suas estruturas vegetais.



Notas: a – planta adulta, b – cultivo de muda de jaborandi, c – flores, d – frutas maduras e imatura, e – sementes das frutas coletadas.

Fonte: Caldeira et al. (2017).

A *P. microphyllus* é uma árvore de porte médio, atingindo de 1 a 6 metros de altura (Sousa, 2022). Sua inflorescência, em forma de racemo, pode chegar a 40 centímetros de comprimento. As folhas, compostas e sem pelos, apresentam folíolos de formato variável, geralmente elípticos e opostos, com tamanho entre 1,5 e 6 centímetros de comprimento e 1 a 3,5 centímetros de largura. Os folíolos são sésseis e possuem ápice arredondado e levemente côncavo. A diversidade morfológica observada nas folhas de diferentes acessos, mesmo sob as mesmas condições ambientais, sugere a existência de uma significativa variabilidade genética nessa espécie (Caldeira et al., 2017).

O ciclo de vida do *P. microphyllus*, com floração e frutificação ocorre ao longo do ano e favorece a propagação vegetativa e a produção de mudas para fins de conservação e cultivo. No entanto, a coleta de material vegetal para análise fitoquímica deve considerar o estágio fenológico da planta, pois durante a floração e frutificação, as substâncias ativas tendem a se concentrar nos órgãos reprodutivos. Desse modo, dependendo do momento da coleta de folhas dessa planta, concentrações baixas dessas substâncias podem prejudicar o uso dessa parte vegetal (Oliveira et al., 2016).

A partir das folhas de *P. microphyllus* podem ser obtidos alcaloides imidazólicos, quimicamente tratados durante o processo de purificação nas formas de sais e bases, como o cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina e sua forma livre, a pilocarpina base,

amplamente utilizada na formulação de colírios para o tratamento de glaucoma. Devido à alta prevalência do glaucoma, esses produtos são exportados em grande escala para o continente europeu e para países como os Estados Unidos, Japão, China e Índia, gerando movimentação financeira expressiva em torno das folhas da planta. Além disso, a pilocarpina tem aplicabilidade terapêutica nos quadros de xerostomia, um efeito colateral comum em pacientes submetidos a radioterapia após neoplasias de cabeça e pescoço (Lima et al., 2015).

Além da pilocarpina, outros alcaloides imidazólicos, como a epiisopiloturina, epiisopilosina, pilosina, isopilosina e macubina também são isolados das folhas dessa espécie (Rocha et al., 2017; Rocha et al., 2018; Sá et al., 2021). Alguns destes se destacam com potenciais atividades biológicas, como a epiisopiloturina e a epiisopilosina em suas propriedades antiparasitárias (Veras et al., 2012; Guimarães et al., 2015; Rocha et al., 2017; Sousa et al., 2021; Sousa et al., 2023).

4.2 Bioatividade de alcaloides imidazólicos do jaborandi

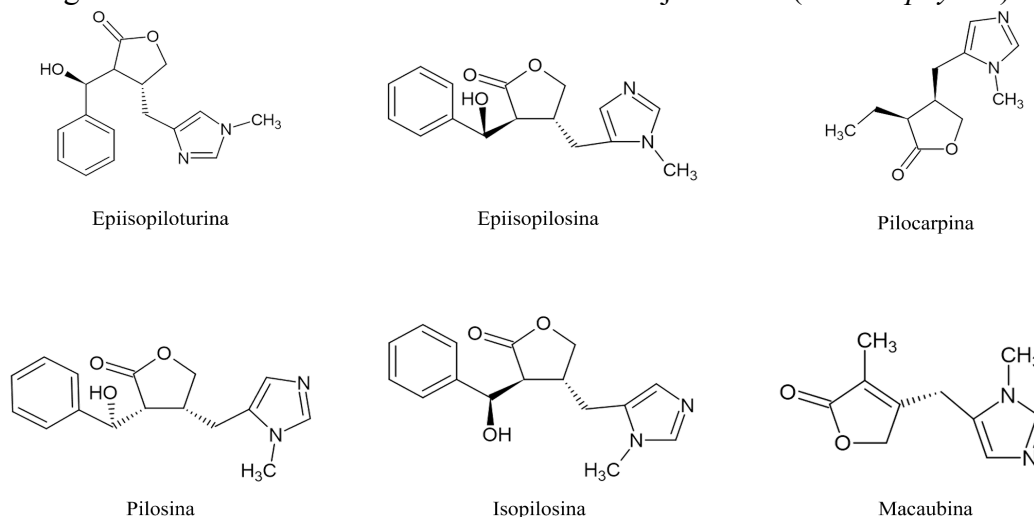
A palavra "alcaloide" tem origem árabe e significa "semelhante a um álcali". Essas substâncias básicas são encontradas principalmente em plantas e são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica como fonte de princípios ativos. Os alcaloides constituem um dos grupos químicos vegetais mais importantes em termos farmacêuticos, econômicos e sociais (Bezerra, 2016).

A espécie *P. microphyllus* é rica em alcaloides, incluindo dictamina, epiisopilosina, epiisopiloturina, isopilocarpina, isopilocarpidina, isopilosina, pilocarpina, pilocarpidina, pilosina, plastidesmina, 13-nor-7(11)-dehidro-pilocarpina, N,N-dimetil-5-metoxi-triptamina, N,N-dimetiltriptamina e (1H)-4-metoxi-2-quinolona (Bezerra, 2016).

Em estudos de química quântica computacional, envolvendo a Teoria do Funcional da Densidade, foi observado o isomerismo entre os alcaloides epiisopilosina, epiisopiloturina, isopilosina e pilosina, sendo a epiisopilosina, isopilosina e pilosina isômeros ópticos. O isomerismo óptico é resultado da variação na rotação dos átomos C4 e C9 (conformeros) e pela presença de carbonos quirais nos átomos C5, C7 e C8 (Rocha et al., 2018). Além disso, tais compostos demonstraram baixo potencial para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), indicando baixo risco de efeitos colaterais no sistema nervoso central (Rocha et al., 2018).

A epiisopiloturina ($C_{16}H_{18}N_2O_3$), um alcaloide imidazólico com estrutura complexa (Figura 2), é um dos compostos bioativos isolados de diversas espécies de jaborandi, incluindo a *P. microphyllus* (Sousa et al., 2021; Sousa et al., 2023).

Figura 2 - Alcaloides imidazólicos das folhas de jaborandi (*P. microphyllus*).



Fonte: Produzido pelo autor (2025).

A epiisopiloturina apresenta um amplo espectro de atividades farmacológicas, incluindo propriedades anti-helmíntica, antiviral e anti-inflamatória (Carvalho et al., 2018; Sá et al., 2021; Sousa et al., 2021; Sousa et al., 2023). Sua atividade anti-inflamatória é comprovada em resultados na qual, demonstraram que a epiisopiloturina apresentou propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes relevantes em modelo experimental de colite induzida por TNBS, evidenciando seu potencial terapêutico no manejo de processos inflamatórios intestinais (Carvalho et al., 2018).

A epiisopilosina ($C_{16}H_{18}N_2O_3$), outro alcaloide de estrutura similar a epiisopiloturina (Figura 2), demonstrou baixa toxicidade em testes *in vitro* e *in vivo*, sem causar alterações significativas em parâmetros hematológicos e bioquímicos em camundongos. Embora não tenha demonstrado atividade antibacteriana, a epiisopilosina demonstrou potencial como anti-helmíntico contra *S. mansoni* e apresentando baixa toxicidade para células Vero (Eschimith, 2023).

A pilocarpina ($C_{11}H_{16}N_2O_2$), principal alcaloide extraído do jaborandi de interesse comercial, é um composto sólido cristalino incolor, higroscópico e sensível à luz (Figura 2). Apresenta alta solubilidade em água e álcool, sendo fracamente solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter. Terapeuticamente, o cloridrato de pilocarpina é utilizado como miótico no

tratamento do glaucoma e como sialagogo para aliviar a xerostomia. Esse composto, ao ativar os receptores colinérgicos, aumenta a produção de saliva, aliviando a xerostomia. No entanto, sua ação não é seletiva, causando também sudorese excessiva devido à ativação de receptores em outras glândulas (Cordeiro, 2015).

Além disso, plantas jovens apresentam níveis de pilocarpina três vezes superiores aos de plantas maduras, sendo este estágio um dos mais susceptíveis para o extrativismo das folhas do jaborandi visando a obtenção deste alcaloide (Abreu et al., 2011).

A pilosina é um composto orgânico de fórmula molecular $C_{16}H_{18}N_2O_3$, com caráter básico e um grupo N-metil (Bento et al., 2010) (Figura 2). Tal composto imidazólico não possui vasta exploração em relação ao seu uso medicinal (Abreu et al., 2011; Rocha et al., 2017; Rocha et al., 2018). Em plantas jovens este alcaloide é ausente na composição fitoquímica da *P. microphyllus*, no entanto, a mesma é encontrada em quantidades dez vezes maiores que a pilocarpina em plantas maduras. A produção de pilosina parece estar associada ao estágio de floração, enquanto a pilocarpina é mais abundante em plantas maduras durante o estágio vegetativo (Abreu et al., 2011).

Além disso, tais alcaloides demonstraram baixo potencial para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), indicando a ausência de efeitos colaterais no sistema nervoso central, o que acaba por as tornarem substâncias com potencial segurança e com elevadas chances de serem testadas em modelos *in vitro* e *in vivo* para tornarem-se medicamentos (Rocha et al., 2018).

Embora os alcaloides imidazólicos do jaborandi não apresentem atividade antibacteriana nos estudos realizados por Rocha et al. (2017) e Sousa et al. (2023), a presença de anéis imidazol em sua estrutura sugere potencial atividade antifúngica, justificando futuras avaliações contra fungos.

4.3 Química Computacional

A indústria farmacêutica tem experimentado uma transformação significativa com a crescente adoção de ferramentas computacionais, como a modelagem molecular, para otimizar o processo de descoberta de novos fármacos. A química medicinal moderna, impulsionada por avanços em biologia estrutural e bioinformática, permite a análise detalhada das relações entre a estrutura química de moléculas e suas atividades biológicas (Bento et al., 2010).

Ferramentas como a modelagem molecular, antes restritas a estações de trabalho de alto desempenho, estão agora acessíveis em computadores comuns, acelerando o processo de identificação e otimização de novas moléculas. Essa sinergia entre o mundo virtual e o laboratório tem sido fundamental para a descoberta de fármacos mais eficazes e seguros (Guido, 2008).

Neste contexto, duas estratégias de grande impacto destacam-se no desenvolvimento de novos fármacos: o SBDD (Structure-Based Drug Design) e o LBDD (Ligand-Based Drug Design).

O SBDD explora a relação entre a estrutura tridimensional de um alvo molecular e a atividade de potenciais ligantes (Guido, 2008). Graças aos avanços da bioinformática e à conclusão do Projeto Genoma Humano, há uma vasta quantidade de estruturas tridimensionais de proteínas disponíveis. Essas estruturas, obtidas por técnicas como cristalografia de raios X por Difração de Raios X (DRX) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN), são cruciais para o design de fármacos (Guido, 2008; Bajad et al., 2021). O SBDD explora a estrutura tridimensional de proteínas e RNA para identificar regiões específicas onde moléculas podem se ligar e interferir em suas funções biológicas. É utilizado para analisar as interações moleculares entre um fármaco e seu alvo biológico, avaliando a energia de ligação e as mudanças conformacionais que ocorrem durante a formação do complexo (Bajad et al., 2021).

A docagem molecular (*molecular docking* em inglês) é uma técnica computacional fundamental no SBDD que permite simular a interação entre uma molécula candidata a fármaco e seu alvo biológico (Guido, 2008; Ferreira et al., 2015). A partir da previsão da orientação molecular, é possível estimar a força de interação entre as moléculas, permitindo a seleção de compostos com maior potencial de ligação (Santos, 2021).

A determinação da orientação mais favorável de uma molécula dentro de um sítio ativo de um ligante consiste em duas etapas: a geração de um grande número de posições possíveis e a avaliação energética de cada uma das conformações de ligação previstas (Ferreira et al., 2015).

A busca conformacional explora diversas conformações de um ligante ao variar seus ângulos de torção, posição e orientação no espaço. Para isso, são empregados métodos de busca sistemática e estocástica. Em seguida, a avaliação energética é feita por meio de funções de pontuação que quantificam o grau de força da interação do ligante com o receptor,

caracterizada por uma variação de energia, descrita pela constante de ligação (K_d) e pela energia livre de Gibbs (ΔG) (Ferreira et al., 2015).

A energia livre de ligação, fundamental no reconhecimento molecular, resulta da combinação de fatores entálpicos e entrópicos. Enquanto a contribuição entálpica é relativamente bem compreendida, a entropia apresenta maior complexidade, sendo influenciada por diversos fatores, como área de superfície hidrofóbica, dessolvatação e a perda de liberdade conformacional do ligante. Embora as funções de pontuação sejam simplificações da complexa interação ligante-macromolécula, elas se mostram úteis na identificação de potenciais compostos bioativos (Guido, 2008).

Diferentemente do SBDD, o LBDD não depende do conhecimento prévio da estrutura tridimensional do alvo molecular para identificar e otimizar compostos bioativos. Essa estratégia se baseia na comparação de moléculas com atividade biológica conhecida para identificar novas substâncias com propriedades semelhantes (Guido, 2008). Dada a complexidade em obter estruturas 3D de proteínas de membrana, o LBDD se mantém como uma estratégia valiosa para o desenvolvimento de novos fármacos (Shim; Mackerell, 2011).

A atividade farmacológica dos medicamentos está diretamente relacionada à sua capacidade de interagir com proteínas alvo. Isso é determinado por suas estruturas moleculares e pela flexibilidade de ambas as moléculas, sendo descrita por modelos como 'chave e fechadura', 'ajuste induzido' e 'seleção conformacional'. Nesse sentido, a identificação de padrões entre a estrutura química e a atividade biológica de compostos, ou seja, a relação estrutura-atividade, é uma ferramenta crucial no método baseado em design de ligantes (Shim; Mackerell, 2011).

A modelagem quantitativa de relações estrutura-atividade ou do inglês *quantitative structure–activity relationships* (QSAR) é a abordagem mais utilizada e estudada dentro do LBDD (Muratov et al., 2020; Rocha; Sant’Anna, 2024). Essa metodologia computacional utiliza descritores moleculares para estabelecer relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica de compostos, possibilitando a previsão de propriedades para novas moléculas (Muratov et al., 2020).

Em quimioinformática, as moléculas são convertidas em representações matemáticas, chamadas descritores, que codificam informações sobre sua estrutura e propriedades. Modelos estatísticos ou de aprendizado de máquina são então aplicados para relacionar esses descritores com propriedades de interesse, como a atividade biológica (Muratov et al., 2020). Métodos de QSAR buscam estabelecer essas relações quantitativas dentro de um conjunto de

moléculas relacionadas. A qualidade dos estudos QSAR exige que as moléculas do conjunto sejam quimicamente relacionadas, atuem no mesmo alvo terapêutico, ou seja, no sítio de ligação da proteína ou enzima em estudo, tendo em vista que a ativação ou bloqueio dos mecanismos de ação vão acontecer se a ligação na região catalítica apresentar valores de ΔG mais negativos (Guido, 2008).

5. METODOLOGIA

5.1 *Detalhes computacionais*

A estrutura tridimensional (3D) da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram desenhadas com o software MarvinSketch e posteriormente otimizadas com auxílio dos softwares GaussView 5 e Gaussian 09w. A otimização foi realizada empregando o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de bases 6-311++G(d,p) (Rocha et al., 2018).

5.2 *Análise de efeitos adversos*

As predições de efeitos adversos de arritmia, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade, infarto do miocárdio e nefrotoxicidade foram realizadas com a ferramenta ADVER-Pred disponível nos serviços de bioinformática do Way2Drug (<https://www.way2drug.com/passonline/services.php>) (Ivanov et al., 2018). A análise se baseia na tecnologia PASS (Predição de Espectros de Atividade para Substâncias) em

parcimônia com um conjunto de bases treinados em informações medicamentosas (Ivanov et al., 2018).

Desse modo, os arquivos em formato .mol, que contém as informações sobre átomos, ligações, coordenadas tridimensionais e outras propriedades relacionadas à estrutura molecular, da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram analisados individualmente no servidor para a obtenção dos resultados.

Os resultados para cada efeito adverso foram expressos em potencialmente ativo (Pa) e potencialmente inativo (Pi).

5.3 Toxicidade

Parâmetros relacionados à toxicidade dos alcaloides epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram obtidos por meio do servidor online pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>) (Pires; Blundell; Asher, 2015), utilizando os arquivos SMILES dos alcaloides, em que todos os resultados obtidos foram considerados.

5.4 Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana foi avaliada com a ferramenta AntiBac-Pred (<https://www.way2drug.com/antibac/>) disponível no Way2Drug. A análise se baseia em cálculos capazes de prever se um composto químico consegue inibir o crescimento de uma ou mais das 353 bactérias em concentrações abaixo de 10,000 nM e os resultados obtidos são apresentados em confiança (Filimonov et al., 2014).

Quanto maior a confiança que o composto apresenta, maior a probabilidade de a previsão positiva ser verdadeira. Confianças com pontuação 1 são tidas como 100% ativas o crescimento de bactérias. Além disso, os resultados refletem a semelhança do composto em previsão com as estruturas de outras espécies químicas que são mais típicas em um subconjunto de "ativos" no conjunto de treinamento da base (Filimonov et al., 2014).

Assim, as estruturas dos alcaloides imidazólicos epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram inseridas e submetidas em formato .mol, de maneira individual, na janela de desenho de compostos químicos da AntiBac-Pred para a obtenção dos resultados. Valores maiores ou iguais que 0.5 serão considerados para análise. Os demais encontram-se nos Apêndices (Apêndice A).

5.5 Atividade antifúngica

As predições antifúngicas foram realizadas com a ferramenta AntiFun-Pred (<https://www.way2drug.com/micF/>), que se baseia na capacidade de um composto, na concentração de 5000 nM, inibir o crescimento de um ou mais de 38 fungos (Filimonov et al., 2014). A avaliação da bioatividade é medida em Confiança, valor número que compreendido entre 0 e 1, que indica o quanto o composto pode apresentar de atividade antifúngica para determinadas espécies de fungos.

Desse modo, os arquivos das estruturas da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram inseridas e submetidas na caixa de desenho de moléculas, em formato .mol, para avaliação dos valores de Confiança e os resultados obtidos foram tabelados. Valores maiores ou iguais que 0.5 serão considerados para análise. Os demais encontram-se nos Apêndices (Apêndice B)

5.6 Atividade antiviral

A atividade antiviral foi aferida com o AntiVir-Pred (<https://www.way2drug.com/antivir/>), ferramenta de predição de mais de 66 proteínas de 56 vírus, em concentrações abaixo ou iguais a 10,000 nM, disponível no Way2Drug. Cada pontuação de atividade foi expressa como um valor de confiança, que representa a diferença entre as probabilidades de inibir e não inibir a atividade de uma proteína viral específica. Quanto maior a confiança, maior a probabilidade de a previsão ser verdadeira (Poroikov et al., 2019).

Assim, os arquivos na extensão .mol da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram adicionados a janela de desenho do AntiVir-Pred para a predição da possível atividade antiviral. Valores maiores ou iguais que 0.5 serão considerados para análise. Os demais encontram-se nos Apêndices (Apêndice C)

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Avaliação dos efeitos adversos dos alcaloides de *P. microphyllus*

Os resultados de efeito adverso para os alcaloides imidazólicos do jaborandi demonstram que nenhuma destas moléculas possuem efeitos adversos para infarto do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, avaliados a partir da ferramenta ADVER-Pred. Os resultados descritos estão incluídos abaixo, na Tabela 1.

Tabela 1 – Efeitos adversos dos alcaloides imidazólicos de *P. microphyllus*.

Composto	Pa	Pi	Efeito Adverso
Epiisopiloturina	-	-	-
Epiisopilosina	-	-	-
Pilocarpina	-	-	-

Pilosina	-	-	-
Isopilosina	-	-	-
Macaubina	-	-	-

Nota: Pa: potencialmente ativo; Pi: potencialmente inativo; -: não apresenta efeito.

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é caracterizado pela morte dos cardiomiócitos, causada pela falta de irrigação sanguínea prolongada. O sintoma mais comum do IAM é o desconforto torácico, presente em 75% a 80% dos pacientes, descrito como "queimação, indigestão, peso, aperto, opressão, sufocação, dor ou pressão". Esse desconforto pode durar cerca de 30 minutos, ser constante e desaparecer, ou ser aliviado com eructação (Passinho et al., 2018). A lesão miocárdica é diagnosticada quando há evidência de níveis elevados de biomarcadores, como a troponina, com pelo menos um valor acima do limite máximo de referência do percentil 99. Considera-se a lesão miocárdica aguda se houver aumento e/ou diminuição nos níveis de troponina (Bett et al., 2022).

As arritmias cardíacas representam um conjunto variado de condições que se caracterizam por alterações no ritmo do coração, podendo ser desde inofensivas até potencialmente fatais (Costa et al., 2024). As arritmias cardíacas podem não apresentar sintomas ou manifestar-se por meio de diversos sintomas, incluindo desmaio ou perda de consciência (síncope), sensação de fraqueza ou cansaço, palidez, suor excessivo, ansiedade ou pânico e dor no peito (Marinho et al., 2024). O tratamento das arritmias cardíacas varia conforme o tipo e a gravidade da condição, e pode incluir o uso de medicamentos antiarrítmicos, procedimentos de ablação por cateter, implantação de dispositivos como marcapassos e desfibriladores implantáveis, além de mudanças no estilo de vida (Costa et al., 2024).

Já a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica causada por qualquer disfunção estrutural ou funcional do coração que comprometa o preenchimento ou a ejeção de sangue pelo ventrículo (Santos; Bittencourt, 2008). Essa doença pode ser causada por uma anormalidade na função sistólica, resultando na redução do volume sistólico (IC sistólica), ou por uma anormalidade na função diastólica, causando um defeito no enchimento ventricular (IC diastólica), ambas associadas a sintomas típicos da IC e que podem coexistir nos pacientes (Rohde et al., 2018).

Numerosos fármacos empregados na prática clínica rotineira apresentam, como efeito adverso, a potencial indução de injúria hepática, o que pode representar um fator limitante à sua utilização terapêutica e aos benefícios clínicos esperados. A lesão hepática induzida por

medicamentos pode se manifestar predominantemente sob duas formas: hepatocelular, caracterizada pela elevação das aminotransferases séricas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), ou colestática, evidenciada pelo aumento das concentrações séricas de bilirrubina direta, fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamil transferase (GGT) (Bertolami, 2005).

Diversas drogas, fármacos e medicamentos podem causar insuficiência renal quando administradas e prejudicar o quadro clínico do paciente. Assim, a insuficiência renal configura-se quando a função fisiológica dos rins é comprometida em decorrência de condições de exposição a substâncias nefrotóxicas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, e entre outras. A presença de injúria renal e o estado funcional dos rins podem ser avaliados por meio de diversos marcadores bioquímicos, como creatinina sérica, ureia sérica, cistatina C sérica, proteinúria, taxa de filtração glomerular e eletrólitos. A injúria ocasionada aos rins pode ser classificada como aguda ou crônica, a depender do grau de comprometimento do tecido renal. A lesão aguda é caracterizada por uma perda súbita e acelerada da função renal, enquanto a forma crônica se desenvolve de maneira progressiva e irreversível (Mello et al., 2021).

Com base na análise realizada, a ausência de efeitos adversos citados acima e analisados com a ferramenta ADVER-Pred para os alcaloides imidazólicos epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina, tornam estas substâncias susceptíveis para serem considerados como novas drogas que podem evoluir para fármacos e medicamentos. Além disso, os efeitos adversos analisados frequentemente associados a limitações clínicas importantes que envolvem a prescrição e uso de medicamentos, podendo comprometer a eficácia terapêutica da medicação. Portanto, esse resultado reforça o potencial dessas moléculas como candidatas seguras para aplicações terapêuticas, ampliando a perspectiva de seu aproveitamento no desenvolvimento de novos fitofármacos ou protótipos bioativos com baixa toxicidade sistêmica.

*6.2 Perfil toxicológico dos alcaloides de *P. microphyllus**

O perfil toxicológico da epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina foram avaliados através de diferentes parâmetros e encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Perfil toxicológico dos alcaloides de *P. microphyllus*.

Alcaloide	AMES	D. Máx. Tolerada (log mg/kg/dia)	Inibidor hERG I	Inibidor hERG II	TAOR (LD ₅₀ mol/kg)	LOAEL (log/mg/kg/dia)	Hepatox.	Sen. Cut.	Tox. T. pyriformis (log µg/L)	Tox. Minnow (log mM)
Epiisopilosina	Sim	0,451	Não	Sim	2,359	1,78	Sim	Não	0,825	1,5
Epiisopiloturina	Sim	0,274	Não	Sim	2,202	2,019	Não	Não	0,285	1,705
Isopilosina	Sim	0,255	Não	Sim	2,09	0,887	Não	Não	0,285	-0,026
Macaubina	Não	0,517	Não	Não	2,416	2,147	Sim	Não	0,333	2,153
Pilocarpina	Não	0,504	Não	Não	2,418	2,182	Não	Não	0,493	1,817
Pilosina	Sim	0,521	Não	Sim	2,232	2,028	Não	Não	0,285	1,64

Notas: D. Máx. Tolerada – Dose Máxima Tolerada. TOAR – Toxicidade Aguda Oral em Ratos. LOAEL – Menor Efeito Adverso Observado. Hepatox. - Hepatotoxicidade. Sen. Cut. – Sensibilização cutânea. Tox. T. *pyriformis* – Toxicidade para *Tetrahymena pyriformis*. Tox. Minnow – Toxicidade para Minnow.

O teste de Ames é uma técnica empregada para identificar o potencial mutagênico de um composto por meio do uso de bactérias. Um resultado positivo sugere que a substância possui atividade mutagênica e, conseqüentemente, pode apresentar risco carcinogênico (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Analisando os dados, observamos que epiisopilosina, epiisopiloturina, isopilosina e pilosina foram positivas no teste de Ames, indicando potencial mutagênico e, portanto, risco carcinogênico, o que representa uma preocupação relevante para uso terapêutico. Em contrapartida macaubina e pilocarpina não apresentaram mutagenicidade, sugerindo maior segurança nesse aspecto.

A dose máxima tolerada recomendada (DMR) representa uma estimativa do limite de dose tóxica de substâncias químicas em humanos, realizando a predição do logaritmo da DMR (log mg/kg/dia). Para um composto específico, valores de MRTD iguais ou inferiores a 0,477 log(mg/kg/dia) são classificados como baixos, enquanto valores superiores a 0,477 log(mg/kg/dia) são considerados altos (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Nesse sentido, isopilosina apresentou o menor valor (0,255), indicando uma baixa margem de tolerabilidade em humanos, o que limita seu uso em doses mais elevadas, seguida por epiisopiloturina (0,274), que também tem uma predição de baixa tolerabilidade. Os demais compostos tiveram valores superiores a 0,477, exceto pelo epiisopilosina (0,451), sendo considerados mais toleráveis, com destaque para pilosina (0,521), macaubina (0,517) e pilocarpina (0,504).

A inibição dos canais de potássio codificados pelo gene hERG (human ether-à-go-go-related gene) é a principal responsável pelo surgimento da síndrome do QT longo adquirido, podendo provocar arritmias ventriculares fatais. O modelo indica se um

composto tem probabilidade de atuar como inibidor dos canais hERG I e/ou II (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Ao analisar esses dois fatores em conjunto, observou-se que nenhum dos compostos apresentou inibição do canal hERG I, o que é favorável, pois reduz o risco de arritmias cardíacas graves. No entanto, epiisopilosina, epiisopiloturina, isopilosina e pilosina inibem hERG II, o que ainda pode estar relacionado a potencial risco cardiotoxico e merece atenção (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Considerar a potência tóxica de um composto potencial é fundamental. Os valores de dose letal (DL_{50}) representam uma medida padrão de toxicidade aguda, utilizada para avaliar a toxicidade relativa entre diferentes moléculas. A DL_{50} corresponde à quantidade de um composto administrada de uma única vez que provoca a morte de 50% dos animais de teste (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Todos os compostos apresentaram valores relativamente altos de DL_{50} , indicando baixa toxicidade aguda. A pilocarpina (2,418 mol/kg) e macaubina (2,416 mol/kg) foram os menos tóxicos nesse parâmetro. A isopilosina apresentou maior toxicidade aguda relativa (2,09 mol/kg), embora ainda em faixa aceitável.

A exposição prolongada a doses baixas ou moderadas de substâncias químicas é uma preocupação relevante em diversas estratégias terapêuticas. Estudos crônicos têm como objetivo identificar a menor dose de um composto que causa um efeito adverso observado (LOAEL) e a maior dose na qual não há ocorrência de efeitos adversos (NOAEL). O valor do LOAEL é expresso em log (mg/kg_bw/dia) e deve ser interpretado levando em conta a concentração bioativa do composto e o tempo necessário de exposição (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Sendo assim, isopilosina teve o menor LOAEL (0,887 mg/kg_bw/dia), sugerindo maior risco com exposições prolongadas. Enquanto a pilocarpina (2,182 mg/kg_bw/dia) e macaubina (2,147 mg/kg_bw/dia) foram os compostos com melhor perfil para exposição crônica.

A hepatotoxicidade representa uma preocupação significativa durante o desenvolvimento de novos fármacos, sendo uma das principais razões para a descontinuação de compostos em fases clínicas e comerciais. A avaliação desse risco considera a ocorrência de eventos patológicos ou fisiológicos que comprometam a função hepática, os quais são fortemente indicativos do potencial tóxico de determinada substância (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Apenas a epiisopilosina e macaubina foram previsivelmente hepatotóxicas, sendo um ponto negativo para esses compostos. Os demais não apresentaram hepatotoxicidade predita, o que é desejável no contexto de desenvolvimento de fármacos.

A sensibilização cutânea representa um efeito adverso relevante, especialmente em substâncias com potencial de aplicação tópica. Avaliar a capacidade de um composto em desencadear reações como a dermatite alérgica de contato é essencial para garantir a segurança do seu uso. Para essa análise, foram consideradas informações experimentais de compostos previamente avaliados quanto ao seu potencial de induzir sensibilização dérmica (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Os resultados demonstraram que nenhum composto apresentou predição positiva para sensibilização cutânea, indicando bom perfil dérmico.

Já a variável de toxicidade frente a *Tetrahymena pyriformis*, um protozoário amplamente utilizado como modelo em estudos toxicológicos, constitui um parâmetro importante na avaliação do potencial tóxico de compostos químicos. Para esta análise, é utilizada a previsão do $pIGC_{50}$, que corresponde ao logaritmo negativo da concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular. Valores superiores a $-0,5 \log \mu\text{g/L}$ indicam toxicidade significativa, refletindo a sensibilidade do organismo ao composto avaliado (Pires, Blundell, Ascher, 2015).

Analisando os resultados obtidos, pode-se inferir que todos os compostos apresentaram valores positivos ($> -0,5$), o que significa que são considerados tóxicos para esse organismo. Epiisopilosina ($0,825 \mu\text{g/L}$) apresentou a maior toxicidade para *T. pyriformis*. Os alcaloides pilosina, epiisopiloturina e isopilosina, apresentando valores de $0,285 \mu\text{g/L}$ foram os menos tóxicos neste parâmetro.

Outro parâmetro avaliado foi a toxicidade aguda em *fathead minnows* (peixes-chatos), amplamente utilizada como indicador ecotoxicológico na análise de novos compostos químicos. A predição fornece o valor de $\log CL_{50}$, que representa a concentração necessária para causar a morte de 50% dos organismos expostos. De acordo com o critério adotado, compostos com valores de $\log CL_{50}$ inferiores a $-0,3$ (correspondentes a concentrações menores que $0,5 \text{ mM}$) são classificados como altamente tóxicos (Pires, Blundell, Ascher, 2015). Nenhum dos compostos analisados atingiu esse nível de toxicidade ($\log CL_{50} < -0,3$), indicando um baixo risco ecotoxicológico agudo. O alcaloide macaubina ($2,153 \log \text{ mM}$) foi o menos tóxico, reforçando seu perfil ambientalmente seguro. A isopilosina ($-0,026 \log \text{ mM}$)

teve a maior toxicidade relativa entre os analisados, mas ainda em níveis considerados seguros.

Diante dos dados obtidos, é possível concluir que os compostos avaliados apresentam perfis toxicológicos diversos, com implicações importantes para seu potencial uso terapêutico. Embora alguns alcaloides, como epiisopilosina, epiisopiloturina, isopilosina e pilosina, tenham demonstrado riscos potenciais em parâmetros como mutagenicidade, inibição de hERG II e toxicidade em modelos celulares e ecotoxicológicos, outros compostos, como pilocarpina e macaubina, destacaram-se por exibirem menor toxicidade em múltiplos aspectos, incluindo hepatotoxicidade, sensibilização cutânea e toxicidade aguda e crônica. Esses achados reforçam a importância de uma avaliação integrada e multifatorial no desenvolvimento de novos fármacos, permitindo selecionar moléculas promissoras não apenas por sua atividade biológica, mas também por seus perfis de segurança. Dessa forma, os resultados aqui apresentados contribuem para o entendimento mais amplo dos riscos associados ao uso dos alcaloides imidazólicos do jaborandi, apontando para a necessidade de futuras validações experimentais que confirmem as previsões *in silico*.

6.3 Atividade antibacteriana dos alcaloides de *P. microphyllus*

Os resultados da atividade antibacteriana para os alcaloides imidazólicos do jaborandi demonstram que apenas a molécula pilocarpina apresentou resultado satisfatório de atividade antibacteriana para *Prevotella oralis*, avaliado a partir da ferramenta AntiBac-Pred. O valor da confiança obtido para essa predição foi de 0.5031. Os demais valores das predições antibacterianas para os alcaloides encontram-se descritos no Apêndice A.

Nas criptas tonsilares de adultos jovens, observa-se a colonização por diversas espécies do gênero *Prevotella*, incluindo *Prevotella buccae*, *Prevotella dentalis*, *Prevotella denticola*, *Prevotella fusca*, *Prevotella micans*, *P. oralis*, *Prevotella oris*, *Prevotella pallens*, *Prevotella salivae* e *Prevotella veroralis*, consideradas espécies orais típicas. Além dessas, também podem estar presentes *Prevotella nanceiensis* e *Prevotella pleuritidis*, que são organismos menos conhecidos da cavidade oral ou orofaringe. Esse gênero apresenta-se como bactérias Gram-negativas, com ou sem pigmentação, estritamente anaeróbias e com morfologia de bastonetes curtos (Könönen et al., 2022).

A inflamação crônica dos tecidos gengivais pode predispor indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento de periodontite, em razão de modificações nas comunidades bacterianas subgengivais. As espécies do gênero *Prevotella* podem estar envolvidas na disbiose

microbiana e na destruição tecidual mediada por processos inflamatórios, desde os estágios iniciais até a fase de maturação. As espécies *P. denticola*, *Prevotella multiformis* e *P. oralis* têm sido relacionadas à maior gravidade da inflamação periodontal, com correlação positiva com o avanço da idade. Esse desequilíbrio na homeostase pode favorecer o surgimento de doenças, visto que a elevada presença de *P. denticola*, *Prevotella intermedia* e *P. oralis* tem sido associada ao aprofundamento das bolsas periodontais. A periodontite, por sua vez, é uma condição induzida por infecção bacteriana, na qual espécies de *Prevotella*, reconhecidas por seu potencial imunoestimulatório, podem atuar como patógenos ou patobiontes (Könönen et al., 2022).

Um estudo multicêntrico de suscetibilidade antimicrobiana para o gênero *Prevotella* pela metodologia Etest demonstrou que ampicilina-sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefoxitina, metronidazol e tigeciclina demonstram elevada atividade *in vitro* contra *Prevotella* spp., sendo todos considerados boas opções para terapia empírica. Imipenem e meropenem também apresentaram alta eficácia, porém o uso de carbapenêmicos deve ser restrito a infecções mistas graves, possivelmente associadas a outros microrganismos resistentes. As elevadas taxas de resistência observadas para ampicilina, clindamicina, tetraciclina e moxifloxacino sugerem que esses antimicrobianos não devem ser empregados no tratamento empírico de infecções por *Prevotella*, na ausência de testes prévios de suscetibilidade antimicrobiana (Ulger Toprak et al., 2018).

De acordo com o estudo de Rocha et al. (2017), foi demonstrado que alcaloides imidazólicos não apresentaram atividade antibacteriana frente a cinco cepas padrão. Foram testadas três cepas Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 12228 e *E. faecalis* ATCC 29212) e duas Gram-negativas (*E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853). Os resultados indicaram a ausência de inibição do crescimento bacteriano nas concentrações avaliadas, evidenciando que nenhum dos alcaloides exibiu atividade antibacteriana.

Estudos prévios *in silico* e *in vitro* sobre epiisopiloturina já evidenciaram que esse alcaloide não demonstra atividade antibacteriana para as cepas de *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922 e *S. enterica* ATCC 14028 (Sousa et al., 2024). Esses achados corroboram os resultados obtidos no presente trabalho, reforçando a ausência de efeito antibacteriano da epiisopiloturina frente a diferentes cepas bacterianas, tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas, e sugerindo que sua aplicação terapêutica pode não estar relacionada à atividade antibacteriana.

Diante dos resultados obtidos, observou-se entre os alcaloides imidazólicos avaliados, apenas a pilocarpina apresentou potencial atividade antibacteriana *in silico* contra *P. oralis*, embora com um valor de confiança modesto.

6.4 Atividade antifúngica dos alcaloides de *P. microphyllus*

Os resultados da avaliação da atividade antifúngica dos alcaloides imidazólicos do jaborandi revelaram que apenas a pilocarpina apresentou atividade $> 0,5$ contra *Rhizopus oryzae*, conforme predição realizada pela ferramenta Antifun-Pred. O valor de confiança obtido para essa predição foi de 0,5087, enquanto os demais alcaloides apresentaram valores inferiores a 0,5 (Apêndice B).

R. oryzae é um fungo filamentosos pertencente à ordem Mucorales, do filo Zygomycota. É reconhecido por produzir compostos de fermentação, como etanol, ácido l-(+)-lático, ácido fumárico e, em menor quantidade, ácido l-(+)-málico. No entanto, *R. oryzae* também é um patógeno oportunista em humanos, frequentemente associado a infecções por mucormicose. A maioria dos casos dessa infecção está relacionada a condições subjacentes, como níveis elevados de ferro sérico, traumas ou imunossupressão (Meussen et al., 2012).

O tratamento mais comum para mucormicose envolve o uso de agentes antifúngicos como isavuconazol, posaconazol e anfotericina-B, associado ao desbridamento cirúrgico quando necessário (Arumuganainar et al., 2023). Nesse sentido, apenas a anfotericina B e suas formulações lipídicas, além do isavuconazol mais recentemente, foram avaliados como opções de terapia de primeira linha para mucormicose. Em contrapartida, o posaconazol tem sido investigado principalmente como terapia de resgate. A eficácia desses antifúngicos baseia-se em dados clínicos limitados e em evidências pré-clínicas *in vitro* e *in vivo* que demonstram atividade contra Mucorales. No entanto, é importante destacar que não existem valores de concentração inibitória mínima (CIM) validados para nenhum desses agentes (Sipsas et al., 2018).

Os resultados obtidos sugerem que, entre os alcaloides imidazólicos presentes nas folhas de jaborandi, apenas a pilocarpina demonstrou potencial atividade antifúngica frente ao fungo *R. oryzae*, ainda que com valor de confiança moderado na predição *in silico*. Considerando a relevância clínica desse patógeno na mucormicose e as limitações atuais dos tratamentos antifúngicos disponíveis, esses achados indicam a necessidade de investigações

complementares para validar experimentalmente essa possível atividade e avaliar o real potencial terapêutico da pilocarpina no contexto de infecções fúngicas oportunistas.

6.5 Atividade antiviral dos alcaloides de *P. microphyllus*

A análise com a ferramenta AntiVir-Pred indicou baixo potencial antiviral com as cepas do Vírus da imunodeficiência humana 2, Vírus varicela-zoster (cepa Dumas, HHV-3, Herpesvírus humano 3), Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17), Coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (isolado UnitedKingdom/H123990006/2012, Betacoronavírus Inglaterra 1, Coronavírus humano EMC), Herpesvírus Macacino 1, analisadas para os alcaloides imidazólicos do jaborandi, com um nível de confiança inferior a 0.5 nos resultados da atividade viral (Apêndice C).

Na literatura, avaliações *in silico* demonstraram possível inibição da principal protease do SARS-CoV-2. A notável estabilidade termodinâmica, a reatividade química comprovada por descritores quânticos, com destaque para epiisopilosina, isopilosina e pilosina, e as intensas interações com os principais aminoácidos do sítio ativo da enzima M^{pro} demonstram esse fato (Sá et al., 2021).

Embora os alcaloides imidazólicos do jaborandi não apresentem potencial antiviral significativo segundo a ferramenta AntiVir-Pred, os dados *in silico* disponíveis na literatura sugerem que algumas dessas moléculas, como epiisopilosina, isopilosina e pilosina, podem interagir favoravelmente com alvos virais relevantes, como a enzima M^{pro} do SARS-CoV-2. Esses resultados indicam a necessidade de investigações complementares para esclarecer o real potencial antiviral dessas substâncias.

7. CONCLUSÃO

A avaliação *in silico* dos alcaloides imidazólicos presentes nas folhas de *P. microphyllus* revelou que os alcaloides epiisopiloturina, epiisopilosina, pilocarpina, pilosina, isopilosina e macaubina não apresentam potencial para causar efeitos adversos, como infarto do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade.

No entanto, a análise toxicológica com o pkCSM apontou que epiisopiloturina, epiisopilosina, isopilosina e pilosina foram positivas no teste de Ames, indicando risco

mutagênico. A isopilosina também apresentou menor tolerabilidade, baixa DMT e LOAEL, além de maior toxicidade relativa em modelos agudos e crônicos. Por outro lado, pilocarpina e macaubina se destacaram por apresentarem melhor perfil de segurança, com ausência de mutagenicidade, boa tolerabilidade e baixo risco hepatotóxico, cutâneo e ecotoxicológico.

Quanto à atividade antibacteriana, apenas a pilocarpina demonstrou potencial frente à bactéria *Prevotella oralis*, com um valor de confiança moderado, sugerindo uma possível aplicação contra infecções associadas a essa espécie. Ademais, a pilocarpina também demonstrou potencial frente ao *R. oryzae*, demonstrando que esse alcaloide pode atuar em infecções graves como a mucormicose. Além disso, a análise da atividade antiviral indicou baixo potencial de todos os alcaloides para as cepas de vírus testadas.

Portanto, tendo em vista os resultados promissores obtidos nessa pesquisa, pode-se considerar que os alcaloides imidazólicos presentes nas folhas de jaborandi podem atuar em diferentes tipos de tratamentos de doenças, ainda apresentando perfil de segurança. Esses achados contribuem para que testes *in vitro* e *in vivo* sejam realizados em novos estudos com estas moléculas, auxiliando assim o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos biotecnológicos advindos da flora nativa do Brasil.

8. REFERÊNCIAS

ABREU, I. N. et al. Metabolic alterations in different developmental stages of *Pilocarpus microphyllus*. **Planta Medica**, v. 77, n. 3, p. 293–300, 2011.

ALMEIDA, V. P. A. et al. Epiisopiloturine nanoencapsulation improve its oral bioavailability in the treatment of inflammatory bowel diseases. **Medical Hypotheses**, v. 179, p. 111159, 2023.

ARUMUGANAINAR, D. et al. Inhibitory effect of lupeol, quercetin, and solasodine on *Rhizopus oryzae*: A molecular docking and dynamic simulation study. **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 1, p. 117–124, 2023.

BAJAD, N. G. et al. Systematic review on role of structure based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 2, p. 10026, 2021.

BENTO, R. R. F. et al. Espectros vibracionais comparativos de cristais de pilosina e epiisopilosina. **Revista Brasileira de Física** , v. 40, p. 217-223, 2010.

BETT, M. S. et al. Infarto agudo do miocárdio: Do diagnóstico à intervenção. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e23811326447, 2022.

BORGES FILHO, G. M. et al. **Investigação por docagem molecular da interação entre epiisopiloturina e ciclooxigenases envolvendo a patologia do SARS-CoV-2.** In: II Congresso Nacional de Inovações em Saúde (CONAIS) - Fortaleza - Ceará, 2021. Disponível em: <https://doity.com.br/anais/conaiis/trabalho/196874>. Acesso em: 18 maio 2025.

CALDEIRA, C. F. et al. Sustainability of Jaborandi in the eastern Brazilian Amazon. **Perspectives in Ecology and Conservation**, v. 15, n. 3, p. 161-171, 2017.

CARVALHO, L. R. et al. Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid, reverses inflammation and lipid peroxidation parameters in the Crohn disease model induced by trinitrobenzenesulfonic acid in Wistar rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 278–285, 2018.

COSTA, A. C. et al. Arritmias Cardíacas: Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 348–360, 2024.

SÁ, É. R. A. et al. In silico study of the interactions of *Pilocarpus microphyllus* imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. **Molecular Simulation**, v. 47, n. 1, p. 74–87, 2021.

SANTOS, I. S.; BITTENCOURT, M. S. Insuficiência cardíaca. **Rev. med.(São Paulo)**, p. 224-231, 2008.

ESCHIMITH, V. S. **Avaliação da epiisopilosina, um alcaloide de *Pilocarpus microphyllus*, na função de micróglia imortalizadas.** 2024. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília, UnB.

FERREIRA, L. G. et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

FILIMONOV, D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 50, p. 444-457, 2014.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24–36, 2008.

GUIMARAES, M. A. et al. Anthelmintic activity in vivo of epiisopiloturine against juvenile and adult worms of *Schistosoma mansoni*. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003656, 2015.

IVANOV, S. M. et al. ADVERPred–Web service for prediction of adverse effects of drugs. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 58, n. 1, p. 8-11, 2018.

KÖNÖNEN, E. et al. *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. **Journal of Oral Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 2079814, 2022.

CORDEIRO, M. S. F. **Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina**. 2015. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE.

LIMA, D. F. et al. Prospecção tecnológica do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*): espécie economicamente importante no norte e nordeste do Brasil. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, v. 5, n. 1, p. 1626–1638, 2015.

LIMA, L. I. **Desenvolvimento de uma nanoformulação autoemulsificante contendo o alcaloide epiisopiloturina para melhorar sua biodisponibilidade plasmática após administração via oral**. 2016. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanotecnologia, Universidade de Brasília, UnB.

MARINHO, R. S. et al. Avaliação e manejo de arritmias cardíacas em crianças: uma revisão. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 3, p. 27-35, 2024.

MELO, S. C. et al. **Avaliação in silico do fármaco pilocarpina contra proteína spike envolvida no processo infeccioso da SARS-CoV-2.** In: II Congresso Nacional de Inovações em Saúde (CONAIS) - Fortaleza - Ceará, 2021. Disponível em: <https://doity.com.br/anais/conaiis/trabalho/196971>. Acesso em: 18 maio 2025.

MELLO, P. A. et al. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 100, n. 2, p. 152–161, 2021.

MEUSSEN, B. J. et al. Metabolic engineering of *Rhizopus oryzae* for the production of platform chemicals. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 94, n. 4, p. 875-886, 2012.

MONTEIRO, W. P. et al. Potential distribution of *Pilocarpus microphyllus* in the Amazonia/Cerrado biomes under near-future climate change scenarios. **Plants**, v. 12, n. 11, 2023.

MURATOV, E. N. et al. QSAR without borders. **Chemical Society Reviews**, v. 11, 2020.

OLIVEIRA, C. S. A. et al. Fenologia e prospecção fitoquímica do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holmes). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 18, n. 2, p. 621–627, 2016.

PASSINHO, R. S. et al. Sinais, sintomas e complicações do infarto agudo do miocárdio. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 247-264, 2018.

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.

POROIKOV, V.V. et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations. **Russ. Chem. Bull.**, v. 68, n. 12, p. 2143-2154, 2019.

ROCHA, J. A. et al. Anthelmintic, antibacterial and cytotoxicity activity of imidazole alkaloids from *Pilocarpus microphyllus* leaves. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 4, p. 624–630, 2017.

ROCHA, J. A. et al. Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of *Pilocarpus microphyllus* with schistosomicidal properties. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198476, 2018.

ROCHA, T. M. et al. Imidazole alkaloids inhibit the pro-inflammatory mechanisms of human neutrophil and exhibit anti-inflammatory properties in vivo. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 71, n. 5, p. 849–859, 2019.

RODRIGUES, A. A. et al. Epiisopiloturine possibly controls inflammation and accelerates wound healing. **Medical Hypotheses**, v. 191, p. 111447, 2024.

CARVALHO, L. et al. Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid, reverses inflammation and lipid peroxidation parameters in the Crohn disease model induced by trinitrobenzenesulfonic acid in Wistar rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 278-285, 2018.

SALDANHA, L.; LANGEL, Ü.; VALE, N. In silico studies to support vaccine development. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 654, 2023.

SANTOS, L. Docagem molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **BIOINFO–Revista Brasileira de Bioinformática. Edição**, v. 1, 2021.

SOUSA, P. S. A. et al. Prospeção científica e tecnológica de *Pilocarpus microphyllus* e do alcaloide epiisopiloturina com ênfase na atividade antileishmania. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e59810716984, 2021.

SOUSA, P. S. A. et al. Antimicrobial activity of nanoparticles based on carboxymethylated cashew gum and epiisopiloturine: In vitro and in silico studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 274, p. 133048, 2024.

SOUSA, P. S. A. **Avaliação do potencial antimicrobiano de nanopartículas poliméricas de goma do cajueiro carboximetilada para incorporação da epiisopiloturina: estudo *in***

silico e in vitro. 2022. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, UFDPAr.

VERAS, L. M. et al. Activity of epiisopiloturine against *Schistosoma mansoni*. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 13, p. 2051-2058, 2012.

ULGER TOPRAK, N. et al. A multicenter survey of antimicrobial susceptibility of *Prevotella* species as determined by Etest methodology. **Anaerobe**, v. 52, p. 9–15, 1 ago. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Atividade antibacteriana dos alcaloides imidazólicos.

Tabela 3 – Atividade antibacteriana *in silico* da epiisopiloturina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.3464	CHEMBL613351
<i>Kocuria rhizophila</i>	0.3097	CHEMBL1075349
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.2876	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.2876	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.2668	CHEMBL612639
<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.2398	CHEMBL612959
<i>Shigella sp.</i>	0.2298	CHEMBL614397
<i>Dialister propionificiens</i>	0.1913	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.1902	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.1749	CHEMBL612965

RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.1538	CHEMBL3140321
<i>Prevotella oralis</i>	0.1451	CHEMBL612687
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.1434	CHEMBL613261
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1311	CHEMBL615057
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.1264	CHEMBL614750
<i>Enterococcus sp.</i>	0.1111	CHEMBL613770
<i>Clostridium innocuum</i>	0.1096	CHEMBL614761
<i>Clostridium cadaveris</i>	0.1076	CHEMBL614970
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.0940	CHEMBL613150
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.0938	CHEMBL612686
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.0855	CHEMBL614987
<i>Clostridium ramosum</i>	0.0821	CHEMBL614971
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.0788	CHEMBL355
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.0755	CHEMBL613185
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0584	CHEMBL612686
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0565	CHEMBL614609
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0523	CHEMBL613303
<i>Bacteroides uniformis</i>	0.0483	CHEMBL612622
<i>Streptococcus oralis</i>	0.0467	CHEMBL613305
RESISTENTE <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.0440	CHEMBL612507
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.0408	CHEMBL614423
<i>Clostridium sordellii</i>	0.0388	CHEMBL613072
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.0374	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.0345	CHEMBL614606
<i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
<i>Dialister invisus</i>	0.0255	CHEMBL615037
<i>Streptococcus</i>	0.0218	CHEMBL612313
RESISTENTE <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.0149	CHEMBL614412
<i>Propionibacterium</i>	0.0142	CHEMBL614980
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus subsp. aureus RN4220</i>	0.0130	CHEMBL2366906
<i>Listeria innocua</i>	0.0115	CHEMBL612636
<i>Prevotella corporis</i>	0.0098	CHEMBL615061
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.0084	CHEMBL352
RESISTENTE <i>Clostridium paraputrificum</i>	0.0076	CHEMBL615027
RESISTENTE <i>Clostridium septicum</i>	0.0076	CHEMBL614968
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.0021	CHEMBL612351

Tabela 4 – Atividade antibacteriana *in silico* da epiisopilosina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.3464	CHEMBL613351
<i>Kocuria rhizophila</i>	0.3097	CHEMBL1075349
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.2876	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.2876	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.2668	CHEMBL612639

<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.2398	CHEMBL612959
<i>Shigella</i> sp.	0.2298	CHEMBL614397
<i>Dialister propionificiens</i>	0.1913	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.1902	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.1749	CHEMBL612965
RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.1538	CHEMBL3140321
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.1529	CHEMBL613185
<i>Prevotella oralis</i>	0.1451	CHEMBL612687
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.1434	CHEMBL613261
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.1378	CHEMBL614987
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1311	CHEMBL615057
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.1264	CHEMBL614750
<i>Enterococcus</i> sp.	0.1111	CHEMBL613770
<i>Clostridium innocuum</i>	0.1096	CHEMBL614761
<i>Clostridium cadaveris</i>	0.1076	CHEMBL614970
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.0940	CHEMBL613150
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.0938	CHEMBL612686
<i>Clostridium ramosum</i>	0.0821	CHEMBL614971
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.0746	CHEMBL612351
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.0728	CHEMBL614423
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0584	CHEMBL612686
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0565	CHEMBL614609
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0523	CHEMBL613303
<i>Bacteroides uniformis</i>	0.0483	CHEMBL612622
<i>Streptococcus oralis</i>	0.0467	CHEMBL613305
RESISTENTE <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.0440	CHEMBL612507
<i>Clostridium sordellii</i>	0.0388	CHEMBL613072
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.0374	CHEMBL612425
<i>Finegoldia magna</i>	0.0348	CHEMBL614615
RESISTENTE <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.0345	CHEMBL614606
<i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
<i>Dialister invisus</i>	0.0255	CHEMBL615037
<i>Streptococcus</i>	0.0218	CHEMBL612313
<i>Mycobacterium gordonae</i>	0.0186	CHEMBL614986
RESISTENTE <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.0149	CHEMBL614412
<i>Propionibacterium</i>	0.0142	CHEMBL614980
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220	0.0130	CHEMBL2366906
<i>Listeria innocua</i>	0.0115	CHEMBL612636
<i>Prevotella corporis</i>	0.0098	CHEMBL615061
RESISTENTE <i>Clostridium paraputrificum</i>	0.0076	CHEMBL615027
RESISTENTE <i>Clostridium septicum</i>	0.0076	CHEMBL614968

Tabela 5 – Atividade antibacteriana *in silico* da pilocarpina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
----------	-----------	-----------

<i>Prevotella oralis</i>	0.5031	CHEMBL612687
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.4705	CHEMBL613351
<i>Clostridium cadaveris</i>	0.4573	CHEMBL614970
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.3961	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.3961	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.3869	CHEMBL612639
<i>Clostridium sordellii</i>	0.3460	CHEMBL613072
<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.3346	CHEMBL612959
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.3118	CHEMBL612965
<i>Dialister propionificiens</i>	0.2962	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.2954	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus subsp. aureus RN4220</i>	0.2755	CHEMBL2366906
<i>Prevotella bivia</i>	0.2411	CHEMBL612321
<i>Eubacterium limosum</i>	0.2259	CHEMBL613084
<i>Finegoldia magna</i>	0.2236	CHEMBL614615
RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.2158	CHEMBL3140321
<i>Shigella sp.</i>	0.2067	CHEMBL614397
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.1790	CHEMBL613185
<i>Eggerthella lenta</i>	0.1788	CHEMBL612337
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.1711	CHEMBL614420
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.1677	CHEMBL613261
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.1673	CHEMBL613150
RESISTENTE <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.1657	CHEMBL614606
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.1501	CHEMBL614423
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1390	CHEMBL615057
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.1384	CHEMBL614987
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.1382	CHEMBL612425
<i>Clostridium innocuum</i>	0.1227	CHEMBL614761
<i>Listeria innocua</i>	0.1171	CHEMBL612636
<i>Mycobacterium bovis</i>	0.1076	CHEMBL613086
RESISTENTE <i>Mycobacterium bovis</i>	0.1075	CHEMBL613086
<i>Coxiella burnetii</i>	0.1069	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Coxiella burnetii</i>	0.1069	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.1059	CHEMBL612686
<i>Streptococcus oralis</i>	0.1037	CHEMBL613305
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.0969	CHEMBL612351
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0882	CHEMBL613303
<i>Prevotella denticola</i>	0.0845	CHEMBL615062
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0823	CHEMBL614609
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0763	CHEMBL612686
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.0661	CHEMBL614412
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.0646	CHEMBL614431
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.0643	CHEMBL614417
RESISTENTE <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.0615	CHEMBL612507
<i>Clostridium ramosum</i>	0.0603	CHEMBL614971
RESISTENTE <i>Micrococcus luteus</i>	0.0567	CHEMBL614421

<i>Propionibacterium</i>	0.0454	CHEMBL614980
<i>Mycoplasma hominis</i>	0.0428	CHEMBL615053
<i>Bacteroides uniformis</i>	0.0398	CHEMBL612622
<i>Streptococcus viridans</i>	0.0318	CHEMBL612332
<i>Mycobacterium gordonae</i>	0.0288	CHEMBL614986
<i>Streptococcus sp. 'group A'</i>	0.0275	CHEMBL612389
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.0211	CHEMBL612638
RESISTENTE <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.0135	CHEMBL614430
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.0130	CHEMBL614750
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.0128	CHEMBL614429
<i>Mycobacterium avium</i>	0.0024	CHEMBL614982

Tabela 6 – Atividade antibacteriana *in silico* da Pilosina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.3464	CHEMBL613351
<i>Kocuria rhizophila</i>	0.3097	CHEMBL1075349
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.2876	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.2876	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.2668	CHEMBL612639
<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.2398	CHEMBL612959
<i>Shigella sp.</i>	0.2298	CHEMBL614397
<i>Dialister propionificiens</i>	0.1913	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.1902	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.1749	CHEMBL612965
RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.1538	CHEMBL3140321
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.1529	CHEMBL613185
<i>Prevotella oralis</i>	0.1451	CHEMBL612687
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.1434	CHEMBL613261
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.1378	CHEMBL614987
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1311	CHEMBL615057
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.1264	CHEMBL614750
<i>Enterococcus sp.</i>	0.1111	CHEMBL613770
<i>Clostridium innocuum</i>	0.1096	CHEMBL614761
<i>Clostridium cadaveris</i>	0.1076	CHEMBL614970
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.0940	CHEMBL613150
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.0938	CHEMBL612686
<i>Clostridium ramosum</i>	0.0821	CHEMBL614971
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.0746	CHEMBL612351
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.0728	CHEMBL614423
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0584	CHEMBL612686
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0565	CHEMBL614609
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0523	CHEMBL613303
<i>Bacteroides uniformis</i>	0.0483	CHEMBL612622
<i>Streptococcus oralis</i>	0.0467	CHEMBL613305

RESISTENTE <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.0440	CHEMBL612507
<i>Clostridium sordellii</i>	0.0388	CHEMBL613072
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.0374	CHEMBL612425
<i>Finegoldia magna</i>	0.0348	CHEMBL614615
RESISTENTE <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.0345	CHEMBL614606
<i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
<i>Dialister invisus</i>	0.0255	CHEMBL615037
<i>Streptococcus</i>	0.0218	CHEMBL612313
<i>Mycobacterium gordonae</i>	0.0186	CHEMBL614986
RESISTENTE <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.0149	CHEMBL614412
<i>Propionibacterium</i>	0.0142	CHEMBL614980
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus subsp. aureus RN4220</i>	0.0130	CHEMBL2366906
<i>Listeria innocua</i>	0.0115	CHEMBL612636
<i>Prevotella corporis</i>	0.0098	CHEMBL615061
RESISTENTE <i>Clostridium paraputrificum</i>	0.0076	CHEMBL615027
RESISTENTE <i>Clostridium septicum</i>	0.0076	CHEMBL614968

Tabela 7 – Atividade antibacteriana *in silico* da Isopilosina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.3464	CHEMBL613351
<i>Kocuria rhizophila</i>	0.3097	CHEMBL1075349
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.2876	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.2876	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.2668	CHEMBL612639
<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.2398	CHEMBL612959
<i>Shigella sp.</i>	0.2298	CHEMBL614397
<i>Dialister propionificiens</i>	0.1913	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.1902	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.1749	CHEMBL612965
RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.1538	CHEMBL3140321
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.1529	CHEMBL613185
<i>Prevotella oralis</i>	0.1451	CHEMBL612687
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.1434	CHEMBL613261
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.1378	CHEMBL614987
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1311	CHEMBL615057
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.1264	CHEMBL614750
<i>Enterococcus sp.</i>	0.1111	CHEMBL613770
<i>Clostridium innocuum</i>	0.1096	CHEMBL614761
<i>Clostridium cadaveris</i>	0.1076	CHEMBL614970
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.0940	CHEMBL613150
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.0938	CHEMBL612686
<i>Clostridium ramosum</i>	0.0821	CHEMBL614971
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.0746	CHEMBL612351
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.0728	CHEMBL614423

<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0584	CHEMBL612686
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0565	CHEMBL614609
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0523	CHEMBL613303
<i>Bacteroides uniformis</i>	0.0483	CHEMBL612622
<i>Streptococcus oralis</i>	0.0467	CHEMBL613305
RESISTENTE <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.0440	CHEMBL612507
<i>Clostridium sordellii</i>	0.0388	CHEMBL613072
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.0374	CHEMBL612425
<i>Fingoldia magna</i>	0.0348	CHEMBL614615
RESISTENTE <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.0345	CHEMBL614606
<i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
RESISTENTE <i>Coxiella burnetii</i>	0.0260	CHEMBL3301408
<i>Dialister invisus</i>	0.0255	CHEMBL615037
<i>Streptococcus</i>	0.0218	CHEMBL612313
<i>Mycobacterium gordonae</i>	0.0186	CHEMBL614986
RESISTENTE <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.0149	CHEMBL614412
<i>Propionibacterium</i>	0.0142	CHEMBL614980
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220	0.0130	CHEMBL2366906
<i>Listeria innocua</i>	0.0115	CHEMBL612636
<i>Prevotella corporis</i>	0.0098	CHEMBL615061
RESISTENTE <i>Clostridium paraputrificum</i>	0.0076	CHEMBL615027
RESISTENTE <i>Clostridium septicum</i>	0.0076	CHEMBL614968

Tabela 8 – Atividade antibacteriana *in silico* da Macaubina.

Bactéria	Confiança	ChEMBL ID
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0.3437	CHEMBL613351
<i>Yersinia pestis</i>	0.2836	CHEMBL614597
<i>Shigella</i> sp.	0.2549	CHEMBL614397
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0.2531	CHEMBL613185
RESISTENTE <i>Propionibacterium acnes</i>	0.2528	CHEMBL612639
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.2224	CHEMBL612425
<i>Mycobacterium marinum</i>	0.2129	CHEMBL614987
<i>Kocuria rhizophila</i>	0.1880	CHEMBL1075349
<i>Dialister micraerophilus</i>	0.1868	CHEMBL615038
<i>Dialister pneumosintes</i>	0.1868	CHEMBL615039
RESISTENTE <i>Staphylococcus simulans</i>	0.1584	CHEMBL612425
RESISTENTE <i>Bacillus subtilis</i>	0.1332	CHEMBL359
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0.1283	CHEMBL612351
<i>Prevotella denticola</i>	0.1065	CHEMBL615062
RESISTENTE <i>Bacillus anthracis</i>	0.1053	CHEMBL613904
<i>Parabacteroides merdae</i>	0.1042	CHEMBL615057
RESISTENTE <i>Burkholderia pseudomallei</i>	0.0997	CHEMBL3140323
RESISTENTE <i>Prevotella intermedia</i>	0.0971	CHEMBL613261
RESISTENTE <i>Mycobacterium ulcerans</i>	0.0941	CHEMBL612965
RESISTENTE <i>Mycobacterium bovis</i>	0.0864	CHEMBL613086

<i>Lactococcus lactis</i>	0.0838	CHEMBL613069
RESISTENTE <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>Entérica</i>	0.0742	CHEMBL613044
<i>Dialister propionificaciens</i>	0.0704	CHEMBL615040
RESISTENTE <i>Acinetobacter pittii</i>	0.0632	CHEMBL3140321
<i>Mycobacterium bovis</i>	0.0598	CHEMBL613086
<i>Finogoldia magna</i>	0.0590	CHEMBL614615
<i>Mycobacterium gordonae</i>	0.0539	CHEMBL614986
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0.0523	CHEMBL613150
<i>Listeria innocua</i>	0.0469	CHEMBL612636
RESISTENTE <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220	0.0391	CHEMBL2366906
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.0357	CHEMBL613303
RESISTENTE <i>Staphylococcus hominis</i>	0.0339	CHEMBL614423
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.0327	CHEMBL614431
RESISTENTE <i>Salmonella typhi</i>	0.0327	CHEMBL614448
RESISTENTE <i>Bacteroides ovatus</i>	0.0304	CHEMBL612686
<i>Clostridium innocuum</i>	0.0293	CHEMBL614761
RESISTENTE <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.0275	CHEMBL614426
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.0248	CHEMBL612686
<i>Mycobacterium mageritense</i>	0.0211	CHEMBL612959
<i>Bacteroides stercoris</i>	0.0193	CHEMBL614750
RESISTENTE <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.0102	CHEMBL614609
<i>Listonella anguillarum</i>	0.0056	CHEMBL612298
<i>Bacillus thuringiensis</i>	0.0036	CHEMBL614959
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	0.0032	CHEMBL613091
RESISTENTE <i>Bacteroides distasonis</i>	0.0022	CHEMBL614413
RESISTENTE <i>Prevotella buccae</i>	0.0022	CHEMBL612234
RESISTENTE <i>Prevotella disiens</i>	0.0022	CHEMBL612235
<i>Mycobacterium avium</i>	0.0021	CHEMBL614982
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.0008	CHEMBL614420

APÊNDICE B – Atividade antifúngica dos alcaloides imidazólicos.

Tabela 9 – Atividade antifúngica *in silico* da Epiisopiloturina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.4215	CHEMBL612306
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.3220	CHEMBL612843
<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	0.2855	CHEMBL615035
<i>Absidia corymbifera</i>	0.2673	CHEMBL612369
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.2640	CHEMBL361
<i>Aspergillus terreus</i>	0.2603	CHEMBL612277
<i>Mucor</i>	0.2561	CHEMBL612521
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.2541	CHEMBL613162

<i>Candida dubliniensis</i>	0.2532	CHEMBL613334
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.2485	CHEMBL612362
<i>Mucor hiemalis</i>	0.2312	CHEMBL612949
<i>Trichosporon asahii</i>	0.2266	CHEMBL613164
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.2135	CHEMBL612345
<i>Yarrowia lipolytica</i>	0.2055	CHEMBL612844
<i>Microsporum canis</i>	0.1397	CHEMBL612335
<i>Aspergillus niger</i>	0.1345	CHEMBL358
<i>Penicillium marneffe</i>	0.1243	CHEMBL612994
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.0893	CHEMBL612841
<i>Candida albicans</i>	0.0516	CHEMBL366

Tabela 10 – Atividade antifúngica *in silico* da Epiisopilosina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.4603	CHEMBL612306
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.3311	CHEMBL612841
<i>Mucor</i>	0.2836	CHEMBL612521
<i>Absidia corymbifera</i>	0.2673	CHEMBL612369
<i>Mucor hiemalis</i>	0.2613	CHEMBL612949
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.2312	CHEMBL361
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.1964	CHEMBL612843
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.1837	CHEMBL612362
<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	0.1556	CHEMBL615035
<i>Penicillium marneffe</i>	0.1400	CHEMBL612994
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.1337	CHEMBL613162
<i>Candida tropicalis</i>	0.1320	CHEMBL612870
<i>Yarrowia lipolytica</i>	0.1289	CHEMBL612844
<i>Aspergillus niger</i>	0.1156	CHEMBL358
<i>Aspergillus terreus</i>	0.1131	CHEMBL612277
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.0963	CHEMBL612345
<i>Trichosporon asahii</i>	0.0957	CHEMBL613164
<i>Candida dubliniensis</i>	0.0938	CHEMBL613334
<i>Candida glabrata</i>	0.0024	CHEMBL612647

Tabela 11 – Atividade antifúngica *in silico* da Pilocarpina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.5087	CHEMBL612306
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.3785	CHEMBL612841
<i>Mucor</i>	0.3051	CHEMBL612521
<i>Mucor hiemalis</i>	0.2976	CHEMBL612949
<i>Absidia corymbifera</i>	0.2952	CHEMBL612369
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.2074	CHEMBL612843
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.1923	CHEMBL612362
<i>Candida tropicalis</i>	0.1795	CHEMBL612870
<i>Penicillium marneffe</i>	0.1574	CHEMBL612994
<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	0.1328	CHEMBL615035
<i>Yarrowia lipolytica</i>	0.1137	CHEMBL612844
<i>Candida albicans</i>	0.1056	CHEMBL366
<i>Aspergillus terreus</i>	0.0915	CHEMBL612277
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.0814	CHEMBL612345

<i>Candida dubliniensis</i>	0.0469	CHEMBL613334
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.0362	CHEMBL613162
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.0287	CHEMBL361
<i>Trichosporon asahii</i>	0.0225	CHEMBL613164
<i>Candida glabrata</i>	0.0137	CHEMBL612647
<i>Aspergillus niger</i>	0.0063	CHEMBL358

Tabela 12 – Atividade antifúngica *in silico* da Pilosina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.4603	CHEMBL612306
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.3311	CHEMBL612841
<i>Mucor</i>	0.2836	CHEMBL612521
<i>Absidia corymbifera</i>	0.2673	CHEMBL612369
<i>Mucor hiemalis</i>	0.2613	CHEMBL612949
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.2312	CHEMBL361
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.1964	CHEMBL612843
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.1837	CHEMBL612362
<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	0.1556	CHEMBL615035
<i>Penicillium marneffeii</i>	0.1400	CHEMBL612994
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.1337	CHEMBL613162
<i>Candida tropicalis</i>	0.1320	CHEMBL612870
<i>Yarrowia lipolytica</i>	0.1289	CHEMBL612844
<i>Aspergillus niger</i>	0.1156	CHEMBL358
<i>Aspergillus terreus</i>	0.1131	CHEMBL612277
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.0963	CHEMBL612345
<i>Trichosporon asahii</i>	0.0957	CHEMBL613164
<i>Candida dubliniensis</i>	0.0938	CHEMBL613334
<i>Candida glabrata</i>	0.0024	CHEMBL612647

Tabela 13 – Atividade antifúngica *in silico* da Isopilosina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.4603	CHEMBL612306
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.3311	CHEMBL612841
<i>Mucor</i>	0.2836	CHEMBL612521
<i>Absidia corymbifera</i>	0.2673	CHEMBL612369
<i>Mucor hiemalis</i>	0.2613	CHEMBL612949
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.2312	CHEMBL361
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.1964	CHEMBL612843
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.1837	CHEMBL612362
<i>Cryptococcus bacillisporus</i>	0.1556	CHEMBL615035
<i>Penicillium marneffeii</i>	0.1400	CHEMBL612994
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.1337	CHEMBL613162
<i>Candida tropicalis</i>	0.1320	CHEMBL612870
<i>Yarrowia lipolytica</i>	0.1289	CHEMBL612844
<i>Aspergillus niger</i>	0.1156	CHEMBL358
<i>Aspergillus terreus</i>	0.1131	CHEMBL612277
<i>Cryptococcus albidus</i>	0.0963	CHEMBL612345
<i>Trichosporon asahii</i>	0.0957	CHEMBL613164
<i>Candida dubliniensis</i>	0.0938	CHEMBL613334
<i>Candida glabrata</i>	0.0024	CHEMBL612647

Tabela 14 – Atividade antifúngica *in silico* da Macaubina.

Fungo	Confiança	ChEMBL ID
<i>Issatchenkia orientalis</i>	0.3739	CHEMBL612841
<i>Rhizopus oryzae</i>	0.1934	CHEMBL612306
<i>Candida tropicalis</i>	0.1765	CHEMBL612870
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.1583	CHEMBL613162
<i>Mucor hiemalis</i>	0.1487	CHEMBL612949
<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.0756	CHEMBL612362
<i>Mucor</i>	0.0493	CHEMBL612521
<i>Candida glabrata</i>	0.0248	CHEMBL612647
<i>Pichia guilliermondii</i>	0.0205	CHEMBL612843

APÊNDICE C – Atividade antiviral dos alcaloides imidazólicos.

Tabela 15 – Atividade antiviral *in silico* da Epiisopiloturina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.0923
Rinovírus humano sp.	Protease A do rinovírus humano	0.0233

Tabela 16 – Atividade antiviral *in silico* da Epiisopilosina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.1004
Vírus varicela-zoster (cepa Dumas) (HHV-3) (Herpesvírus humano 3)	DNA polimerase	0.0671
Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17)	DNA polimerase do herpesvírus humano 1	0.0671
Herpesvírus Macacino 1	Timidina quinase	0.0115

Tabela 17 – Atividade antiviral *in silico* da Pilocarpina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.1179
Vírus varicela-zoster (cepa Dumas) (HHV-3) (Herpesvírus humano 3)	DNA polimerase	0.1048
Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17)	DNA polimerase do herpesvírus humano 1	0.1048
Coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (isolado UnitedKingdom/H123990006/2012) (Betacoronavírus Inglaterra 1) (Coronavírus humano EMC)	Poliproteína replicase 1ab	0.0959
Herpesvírus Macacino 1	Timidina quinase	0.0215

Tabela 18 – Atividade antiviral *in silico* da Pilosina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.1004
Vírus varicela-zoster (cepa Dumas) (HHV-3) (Herpesvírus humano 3)	DNA polimerase	0.0671
Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17)	DNA polimerase do herpesvírus humano 1	0.0671
Herpesvírus Macacino 1	Timidina quinase	0.0115

Tabela 19 – Atividade antiviral *in silico* da Isopilosina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
--------------	----------------------	------------------

Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.1004
Vírus varicela-zoster (cepa Dumas) (HHV-3) (Herpesvírus humano 3)	DNA polimerase	0.0671
Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17)	DNA polimerase do herpesvírus humano 1	0.0671
Herpesvírus Macacino 1	Timidina quinase	0.0115

Tabela 20 – Atividade antiviral *in silico* da Macaubina.

Vírus	Proteína alvo	Confiança
Vírus varicela-zoster (cepa Dumas) (HHV-3) (Herpesvírus humano 3)	DNA polimerase	0.2275
Vírus herpes simples (tipo 1/cepa 17)	DNA polimerase do herpesvírus humano 1	0.2275
Herpesvírus Macacino 1	Timidina quinase	0.0987
Rinovírus humano sp.	Protease A do rinovírus humano	0.0773
Coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (isolado UnitedKingdom/H123990006/2012) (Betacoronavírus Inglaterra 1) (Coronavírus humano EMC)	Poliproteína replicase 1ab	0.0569
Vírus vaccinia (cepa Western Reserve) (VACV) (Vírus vaccinia (cepaWR))	DNA polimerase	0.0483
Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2	Poliproteína replicase 1ab	0.0365
Rinovírus humano 14	Poliproteína do genoma	0.0291
Vírus da imunodeficiência humana 2	Proteína Pol do vírus da imunodeficiência humana tipo 2	0.0162