

O PAPEL DO DOCKING MOLECULAR NA DESCOBERTA E PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS: ABORDAGENS E APLICAÇÕES DE BIOINFORMÁTICA

THE ROLE OF MOLECULAR DOCKING IN DRUG DISCOVERY AND DESIGN: BIOINFORMATICS APPROACHES AND APPLICATIONS

Beatriz Oliveira Pestana, acadêmico, UNIVC, beatriz.pestana@ivceduc.onmicrosoft.com

Edirley Belúcio, acadêmico, UNIVC, edirley.belucio@ivcdiuc.onmicrosoft.com

João Astolfi Totola, acadêmico, UNIVC, joao.junior@ivceduc.on.microsoft.com

Kevellyn Nobre Schwanz, acadêmico, UNIVC, kevellyn.shwanz@ivceduc.onmicrosoft.com

Laísa Paz Alves, acadêmico, UNIVC, laisa.alves@ivceduc.onmicrosoft.com

Nivia Oliveira da Silva, acadêmico, UNIVC, niviasilvafavoreto@gmail.com

Wildenaik Costa Gonçalves, acadêmico, UNIVC, wilcostagoncalves@gmail.com

Resumo: O método de Docking Molecular, introduzido no início da década de 1980, desempenha um papel crucial na descoberta e otimização de moléculas bioativas, contribuindo para melhorar características como potência, afinidade e propriedades farmacocinéticas de compostos conhecidos (Guido & Andricopulo, 2008). Este estudo realiza uma revisão bibliográfica exploratória sobre a teoria e aplicação do Docking Molecular no processo de descoberta e planejamento de fármacos. Artigos científicos em inglês e português foram consultados em bases de dados como Scielo, PubMed e Google Acadêmico. A docagem molecular é uma técnica popular de modelagem molecular na bioinformática, que prevê o melhor encaixe de um ligante em outra molécula, assim formando um complexo estável. Embora seja frequentemente empregado para proteínas como receptores e enzimas, também pode ser aplicado a complexos contendo ácidos nucleicos ou carboidratos. A abordagem in silico permite a triagem virtual de milhões de compostos em um tempo acessível, reduzindo os custos e aumentando as chances de identificar moléculas candidatas para uso terapêutico.

Palavras-chave: Docking Molecular. Bioinformática. Descoberta. Planejamento. Fármacos.

Abstract: The Molecular Docking method, introduced in the early 1980s, plays a crucial role in the discovery and optimization of bioactive molecules, contributing to improving characteristics such as potency, affinity and pharmacokinetic properties of known compounds (Guido & Andricopulo, 2008). This study carries out an exploratory literature review on the theory and application of Molecular Docking in the drug discovery and planning process. Scientific articles in English and Portuguese were consulted in databases such as Scielo, PubMed and Google Scholar. Molecular docking is a popular molecular modeling technique in bioinformatics, which predicts the best fit of a ligand into another molecule, thus forming a stable complex. Although it is often used for proteins such as receptors and enzymes, it can also be applied to complexes containing nucleic acids or carbohydrates. The in silico approach allows the virtual screening of millions of compounds in an affordable time, reducing costs and increasing the chances of identifying candidate molecules for therapeutic use.

Keywords: Molecular Docking. Bioinformatics. Discovery. Planning. Drugs.

1.1 INTRODUÇÃO

O método de Docking Molecular, introduzido no início da década de 1980, desempenha um papel crucial na descoberta e otimização de moléculas bioativas, contribuindo para melhorar características como potência, afinidade e propriedades farmacocinéticas de compostos conhecidos (Guido & Andricopulo, 2008). Em resumo é como um fármaco se liga a sua proteína alvo e consegue trazer modificações nas suas interações físico-químicas e biológicas.

Com o avanço tecnológico ao passar dos anos, podemos ter uma grande evolução nas descobertas de novos fármacos, antes usando maneiras mais caras e demoradas, com a computação podemos acelerar esses processos e torna-lo mais assertivo para os estudos.

Desta forma, conseguimos atualmente ver e analisar este tipo de comportamento em diversas áreas da ciência. Podemos ver, por exemplo, em reposições de drogas e novos fármacos para comercialização. Neste presente estudo poderemos conhecer e analisar a prática do docking molecular e sua importância para ramo farmacêutico e extensões para outras áreas da saúde.

2.1 MÉTODOS

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica e qualitativa, tendo como o primeiro procedimento metodológico adotado, o levantamento de dados e informações.

Assim, para atingirmos os objetivos propostos, foi realizada uma revisão bibliográfica nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão consistiram nos títulos e resumos relacionados ao tema em questão, resultando na seleção de 50 artigos que forneceram informações pertinentes para a elaboração deste estudo. Posteriormente, 26 dos artigos selecionados foram excluídos devido ao desvio do tema abordado ou à falta de relevância. Em seguida, foi elaborada uma revisão da literatura sobre o tema, buscando contemplar situações análogas à realidade que originou a pesquisa, de modo a incorporar a experiência já registrada e as indicações das abordagens mais recomendadas sobre o assunto (Gil, 2008).

3.1 REFERENCIAL TEÓRICO

A química medicinal apresenta um papel importante no processo de desenvolvimento racional de fármacos devido a práxis de estudar a origem molecular da modulação à nível celular efetivado por micromoléculas. Ela interage com conhecimentos multidisciplinares, tais como a química orgânica, bioquímica, bioinformática e farmacologia. Podendo assim estabelecer uma relação de estrutura e atividade de fármacos, desenvolvendo conhecimento de mecanismo metabólicos, propriedade farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tendo como objetivo desenvolver compostos mais seletivos, mais potentes e com menor toxicidade (GUIDO; ANDRICOPULOS, OLIVA, 2010). Os estudos in sílico tem ganhado cada vez mais destaque, para a previsão de propriedades ADME/TOXITEM (Processos na farmacocinética e na farmacodinâmica). Nesse contexto os estudos in sílico são utilizados como complemento aos estudos in vivo e in vitro. Os estudos in sílico tem como vantagem a rapidez na execução e a redução do uso de animais em ensaios de toxicidades. A abordagem in sílico permite a triagem virtual de milhões de compostos em um tempo acessível, reduzindo os custos e aumentando as chances de identificar moléculas candidatas para uso terapêutico. Estudos computacionais de docking molecular procuram determinar a posição mais energeticamente favorável para uma pequena molécula em um alvo molecular. Isso ocorre ao explorar diferentes orientações e conformações de acordo com as interações intermoleculares. A resposta prevê a afinidade da molécula pelo alvo (score). Na descoberta moderna de fármacos, o encaixe entre proteína e ligante é crucial para prever a orientação do ligante ao se ligar a um receptor, seja uma proteína ou enzima. Essa técnica também quantificam as interações eletrostáticas para melhor compreensão (KROMER, 2007). Os métodos de docking molecular para explorar a afinidade de ligação entre moléculas bioativas e seus receptores incluem dois elementos principais: o algoritmo de busca e a função de avaliação. O algoritmo é responsável por explorar várias conformações e orientações dos ligantes dentro da proteína alvo, enquanto a função de avaliação estima as afinidades de ligação dessas conformações geradas, classificando-as e identificando os modos de ligação mais favoráveis entre o ligante e o receptor, caracterizados pela formação do complexo com a menor energia (COUTINHO e MORGON, 2007). Os métodos de docking revelam o comportamento

atômico de uma molécula dentro do local ativo de uma proteína, descrevendo a conformação e a orientação do ligante nesse local, além de prever a força de ligação. Ter conhecimento prévio sobre a posição do local de ligação antes de realizar os processos de acoplamento aumenta a eficiência dessas análises. Em diversos casos, o local de ligação é conhecido anteriormente, facilitando o acoplamento de ligantes (MENG et al., 2011). A Figura-1 representa como ocorre a formação de um complexo proteico por meio do uso de Docking molecular.

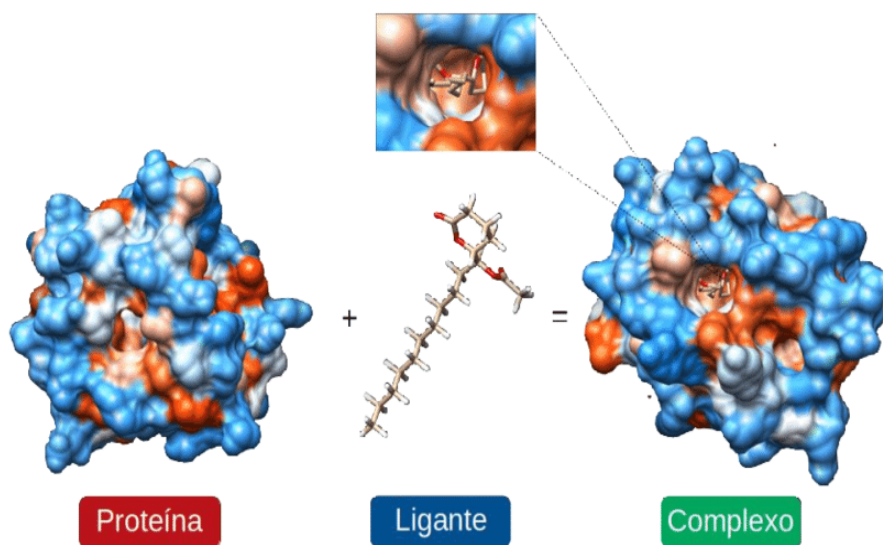


Figura 1. Formação de um complemento proteico durante o Docking Molecular. Fonte: DA SILVA E PEREIRA (2020).

Nesta representação, a proteína é a CquiOBP1, e o ligante é o feromônio de oviposição MOP. O ligante é visto acomodado dentro de um túnel presente na proteína. Os estudos de docking molecular têm como objetivo principal identificar várias conformações do modo de ligação do ligante dentro do sítio ativo do receptor e quantificar a energia de ligação entre o complexo receptor-ligante (KITCHEN et al., 2004). O docking molecular é usado atualmente para entender a atividade dos ligantes em relação a um alvo específico e para conduzir campanhas de triagem virtual baseadas em estrutura, semelhante à forma como foi originalmente desenvolvido. Além dessas aplicações, pode ser aplicado para identificar séries de alvos para os quais os ligantes têm boa afinidade (pesquisa de alvos e perfilagem), sendo que alguns podem estar ligados a reações adversas inesperadas a medicamentos

(previsão de efeitos fora dos alvos). Além disso, o docking também é empregado para encontrar ligantes que se ligam a um grupo de alvos selecionados ao mesmo tempo (poli farmacologia) e para descobrir novos usos para compostos químicos com perfis de segurança estabelecidos (reposicionamento de medicamentos).

3.2 BIOINFORMÁTICA

A incorporação da bioinformática no cenário científico representou, inicialmente, uma aparente dicotomia entre a realidade e a imaginação, pois era difícil conceber, num primeiro momento, que os biólogos pudessem fazer uso de ferramentas computacionais para desenvolver estratégias aplicáveis em suas pesquisas. Contudo, ao longo das últimas décadas, os avanços e a adaptação dos recursos tecnológicos, especialmente na área das Ciências da Saúde, emergiram como uma solução preferencial para suprir lacunas específicas, como a capacidade de elaborar problemas analíticos complexos para lidar com sequências genéticas intrincadas (PROSDOCIMI, 2010). Como resultado, a informática se tornou rapidamente uma ferramenta indispensável nos estudos biológicos, transcendendo barreiras e abrindo novas perspectivas para análises genômicas e proteômicas. Antes da era da bioinformática, apenas dois métodos experimentais estavam disponíveis na biologia: o uso de organismos vivos (*in vivo*) ou sistemas artificiais (*in vitro*). Seguindo essa analogia, pode-se argumentar que a bioinformática representa, de fato, a biologia *in silico*. Ela surgiu para facilitar a integração dos computadores na sistematização, organização e análise de uma vasta gama de dados complexos e diversificados, permitindo enfrentar o desafio de decifrar componentes essenciais em meio a um universo em constante expansão de informações. A bioinformática tem experimentado um notável avanço desde os primeiros estudos com genomas humanos, possibilitando a análise e refinamento de dados biológicos provenientes do sequenciamento de DNA e proteínas por meio de programas especializados (LEHUGEUR, 2018). Com o auxílio desses programas, é possível obter respostas mais eficazes relacionadas a medicamentos e seus potenciais efeitos colaterais. Ao manipular uma ampla gama de dados biológicos, a bioinformática abarca diversos aspectos, como processamento, armazenamento e distribuição da informação biológica, ampliando assim sua capacidade de análise e aplicação.

3.1.2 PREVISÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A detecção precoce dos efeitos adversos dos medicamentos é de grande importância no processo de desenvolvimento farmacêutico. É amplamente reconhecido que a maioria dos candidatos a medicamentos falha nos ensaios clínicos devido a reações adversas resultantes de interações inesperadas com alvos não previstos. Além disso, a análise dos efeitos colaterais após a comercialização de medicamentos aprovados, conhecida como farmacovigilância, desempenha um papel crucial. Essa prática possibilita a identificação de potenciais riscos à segurança que podem não ter sido observados durante os ensaios clínicos (KLEIN, 2013). Existem diversas abordagens computacionais atualmente disponíveis para facilitar essa tarefa. Contudo, a maioria destes métodos demanda uma quantidade adequada de dados de atividade biológica ou de efeitos adversos já documentados para serem utilizados no treinamento do modelo (XU, X., HUANG, M., & ZOU, X, 2018). A precisão das previsões de desempenho está diretamente ligada à qualidade das informações contidas na base de dados de alvos que está sendo analisada. Alguns bancos de dados foram criados com o propósito de auxiliar na identificação de reações adversas a medicamentos, e o *SIDER* é um dos exemplos mais proeminentes (KUHN, MICHAEL, 2016). Especificamente, o *SIDER* possui um registro de mais de 140.000 pares de medicamentos e reações adversas a medicamentos (RAM), provenientes de ensaios clínicos e de vigilância pós-comercialização (KUHN et al., 2016). Isso poderia simplificar a identificação das atividades dos alvos que são responsáveis pelos efeitos secundários.

3.1.3 MODELAGEM MOLECULAR NO ESTUDO DE FÁRMACOS

A modelagem molecular envolve a construção e a manipulação dos elementos estudados, buscando representações estruturais o mais próximas possível da realidade. Isso é alcançado por meio de um conjunto de cálculos que fazem uso da química teórica como ferramenta matemática e da computação gráfica para manipular os modelos gerados. Essa abordagem facilita a interpretação da relação entre a estrutura e a atividade biológica (BIELSKA et al., 2011). O planejamento racional que se baseia na estrutura e no mecanismo de ação é atualmente uma área promissora, sendo uma estratégia eficaz no desenvolvimento de novos fármacos. A química

teórica, como mencionado anteriormente, desempenha um papel crucial no suporte à análise e interpretação de dados experimentais. Sua relevância é especialmente destacada no planejamento racional de fármacos, pois envolve a análise conformacional de sistemas complexos, como, por exemplo, o estudo da interação entre fármacos e proteínas (MILLER, 2012). Nesse sentido, os estudos de modelagem molecular oferecem ferramentas capazes de simular de forma precisa a interação entre um composto de baixo peso molecular e uma macromolécula (MARSHALL, 2005). Ao analisar as interações intermoleculares, como dipolo-dipolo, íon-íon, ligações de hidrogênio e forças de dispersão, entre a proteína e os ligantes de interesse, é possível obter uma compreensão quantitativa da estrutura e de sua atividade enzimática (SANT'ANNA, 2009).

4.1 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Docking Molecular, também conhecido como docagem ou acoragem molecular, foi introduzido nos primórdios da década de 1980 e, desde então, tem desempenhado um papel significativo tanto na descoberta de novas moléculas bioativas quanto na melhoria de compostos bioativos já existentes, otimizando características como potência, afinidade e propriedades farmacocinéticas (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). Este é um dos métodos computacionais mais amplamente empregados em *SBDD* (Seleção Baseada em Estrutura de Dados) devido à sua capacidade de prever, com alto grau de precisão, a conformação de ligantes de moléculas pequenas no sítio de ligação alvo apropriado (FERREIRA et al., 2015). O algoritmo empregado nos softwares de Docking Molecular executa a tarefa de explorar o espaço de conformações e avaliar a energia de interação por meio de um processo iterativo, no qual a conformação do ligante é avaliada utilizando funções de pontuação específicas. Este procedimento é repetido até que se alcance uma solução de energia mínima, indicando a minimização da energia do sistema. Com base nisso, é viável determinar quais fármacos podem se adequar ao sítio ativo de um receptor, tanto em termos geométricos quanto químicos (FERREIRA et al., 2015). Existem várias opções de software disponíveis para conduzir o Docking de moléculas pequenas flexíveis em estruturas de proteínas, com foco principalmente em estruturas de proteínas rígidas. Alguns dos programas utilizados para essas simulações incluem o AutoDock Vina, GOLD, MOE-Dock e HADDOCK, sendo este último reconhecido por sua eficácia na

geração de um grande número de modelos precisos para complexos de proteína-proteína (PAGADALA; SYED, 2017). O Docking Molecular possibilita a exploração dos diferentes modos de ligação e das interações intermoleculares, bem como das energias correspondentes que estabilizam o complexo ligante-receptor. Uma característica crucial do processo de Docking é sua capacidade de simular várias conformações observadas experimentalmente (YURIEV; ADOSTINO; RAMSLAND, 2011). Além disso, o Docking é amplamente utilizado na triagem virtual de ligantes, uma etapa fundamental na descoberta de medicamentos, que envolve a pesquisa em extensas bibliotecas de pequenas moléculas (Marinho et al, 2020). Por exemplo, conduziram uma triagem virtual para identificar possíveis inibidores de protease principal da COVID-19, como a Azitromicina, Baricitinibe, Hidroxicloroquina, Cloroquina, Quinacrina e Ruxolitinibe. Eles observaram que todos os inibidores se ligaram ao mesmo sítio na enzima, o domínio III da protease principal do SARS-COV-2, sugerindo seu potencial para inibir a referida enzima. Além disso o Docking tem uma ampla gama de aplicações na descoberta de fármacos, incluindo a avaliação de inibidores da aromatase para o tratamento do câncer de mama (SUVANNANG et al., 2011) e da acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer (CHENG et al., 2020; MEDEIROS FILHO et al., 2020), bem como na busca por medicamentos contra a COVID-19 (SINGH; FLOREZ, 2020).

5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, conduziu-se uma análise bibliográfica sobre a teoria e o uso da Modelagem Molecular no planejamento de fármacos com base na estrutura do receptor, especificamente utilizando o método de Docking Molecular. Observou-se que essa ferramenta é valiosa nos projetos de descoberta de fármacos que se baseiam na estrutura do receptor. O método de Docking Molecular demonstra resultados promissores em diversas aplicações, permitindo o planejamento lógico de fármacos com boa biodisponibilidade, baixa toxicidade e metabolismo adequado. Ele é uma tecnologia que auxilia os pesquisadores na criação de fármacos com vantagens farmacodinâmicas e farmacocinéticas superiores, incluindo maior absorção e menor incidência de efeitos adversos. Como direção para estudos futuros, está prevista uma análise dos principais métodos e resultados alcançados no planejamento do fármaco Captopril.

6.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIELSKA, E.; LUCAS, X.; CZERWONIEC, A.; KASPRZAK, J. M.; KAMINSKA, K. H.; BUJNICKI, J. M.; **Virtual screening strategies in drug design – methods and applications.** Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology, v. 92,n.3,p.249-264,2011.Disponível em:<https://journals.pan.pl/Content/82320/mainfile.pdf>. Acesso em: 08 maio 2024.

CHENG, ZQ et al. **Molecular-docking-guided design and synthesis of new IAA-tacrine hybrids as multifunctional AChE/BChE inhibitors.** Bioorganic chemistry, v. 83, p. 277-288, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818309015>. Acesso em: 09 maio 2024.

FERREIRA, L. G. et al. **Molecular docking and structure-based drug design strategies.** Molecules, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205061/>. Acesso em: 08 maio 2024.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: GUIDO, R. VC; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24-36, 2008. Disponível em:https://ojs.rpqsenai.org.br/index.php/rpq_n1/article/view/66. Acesso em: 15 maio 2024.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** Estudos Avançados, São Paulo, Brasil, v. 24, n. 70, p.8198,2010. Disponível em:<https://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10494..> Acesso em: 8 maio. 2024. Acesso em: 10 maio 2024.

Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. **Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications.** Nat Rev Drug Discov. 2004 Nov;3(11):935-49. doi: 10.1038/nrd1549. PMID: 15520816. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1549>. Acesso em: 09 maio 2024.

KLEIN, E.; Bourdette, D. **Reações adversas a medicamentos pós-comercialização: um dever de relatar?** *Neurol. Clin. Pratique.* **2013**, 3, 288–294. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/R7bczLn63QHXLKXctTVMbZD/>. Acesso em: 20 maio 2024.

Kroemer RT. Structure-based drug **design: docking and scoring.** Curr Protein Pept Sci. 2007 Aug;8(4):312-28. doi: 10.2174/138920307781369382. PMID: 17696866. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpps/2007/00000008/0000004/art00002>. Acesso em: 08 maio 2024.

Kuhn, Michael et al. **“The SIDER database of drugs and side effects.”** *Nucleic acids research* vol. 44, D1 (2016): D1075-9. doi:10.1093/nar/gkv1075. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/44/D1/D1075/2502602?login=false>. Acesso em: 07 maio 2024.

LEHUGEUR, Thais de Paulo; SOARES MELO, Hugo Christiano. **BIOINFORMÁTICA APLICADA NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS.** *Psicologia e Saúde em debate*, [S. l.], v. 4, n. Suppl1, p. 55–55, 2018. Disponível em: <https://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/401>. Acesso em: 11 maio. 2024.

MACEDO, K. G.; DE MELO FILHO, C. C.; ANDRADE, C. H. **AVALIAÇÃO IN SILICO DA TOXICIDADE DE FÁRMACOS.** *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiânia, v. 10, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/23559>. Acesso em: 8 maio. 2024.

MARINHO, E. M. et al. **Virtual screening based on molecular docking of possible inhibitors of Covid-19 main protease**. Microbial Pathogenesis, v. 148, p. 104365, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619669/>. Acesso em: 09 maio 2024.

MARSHALL, G. R. **Introduction to chemoinformatics in drug discovery - a personal view**. Chemoinformatics in drug discovery, EUA, p. 1-22. 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527603743#page=22>. Acesso em: 06 maio 2024.

MEDEIROS FILHO, F. C. et al. Estudo da inibição da **acetilcolinesterase por docking molecular: aplicação no tratamento da doença do alzheimer**. Educação, Ciência e Saúde, v. 7, n. 2, p. 18, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaude/25/article/view/297>. Acesso em: 10 maio 2024.

Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. **Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery**. Curr Comput Aided Drug Des. 2011 Jun;7(2):146-57. doi: 10.2174/157340911795677602. PMID: 21534921; PMCID: PMC3151162. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151162/>. Acesso em: 13 maio 2024.

Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo: Editora Livraria da Física. 2007. Acesso em: 12 maio 2024.

MILLER, W. H., **Perspective: Quantum or classical coherence?** The Journal of Chemical Physics, v. 136, p. 1-6, 2012. Acesso em: 08 maio 2024.

PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. **Software for molecular docking: a review**. Biophysical reviews, v. 9, n. 2, p. 91-102, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510083/>. Acesso em: 09 maio 2024.

PROSDOCIMI, F. **Introdução à Bioinformática** (2007). Disponível In:http://biotec.icb.ufmg.br/chicopros/FProsdocimi07_Curso_Bioinfo.pdf. Acesso 11 maio 2024.

SANT'ANNA, C. M. R., **Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução**. Revista Virtual de Química, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 49 - 57, 2009. Disponível em:<https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/13>. Acesso em: 08 maio 2024.

SILVA, J. W. F.; PEREIRA, T. A. **Oportunidades da Química Teórica e Computacional para a Iniciação Científica**, Article in Revista Semiárido De Visu · October 2020. Acesso em: 20 maio 2024.

SINGH, S.; FLOREZ, H. **Coronavirus disease 2019 drug discovery through moleculardocking**. F1000Research, v.9, 2020. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361499/>. Acesso em: 17 maio 2024.

SUVANNANG, N. et al. **Molecular docking of aromatase inhibitors**. Molecules, v. 16, n.5, p.35973617, 2011. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6263336/>. Acesso em: 18 maio 2024.

Xu, X., Huang, M., & Zou, X. (2018). **Docking-based inverse virtual screening: methods, applications, and challenges**. *Biophysics reports*, 4(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s4104801700458>. Disponível em:<https://link.springer.com/article/10.1007/s41048-017-0045-8>. Acesso em: 18 maio 2024.

YURIEV, E.; AGOSTINO, M.; RAMSLAND, P. A. **Challenges and advances in computational docking: 2009 in review**. Journal of Molecular Recognition, v. 24, n. 2, p.149164, 2011. Disponível em:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmr.1077>. Acesso em: 10 maio 2024.