



**INSTITUTO  
FEDERAL**  
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo

## Curso de Bacharelado em Farmácia

**Flavonoides: revisão do seu efeito antiviral contra  
dengue, zika e Chikungunya e estudos *in silico* de  
suas propriedades**

**ADMET**

Carolyne Andrade Dias Lima

Rio de Janeiro

2023

Carolyne Andrade Dias Lima

**Flavonoides: revisão do seu efeito antiviral contra dengue, zika e Chikungunya e estudos *in silico* de suas propriedades ADMET**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Anne Caroline Candido Gomes

Coorientador: Prof. Dr. Rodolfo Goetze Fiorot

Rio de Janeiro

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.**

**Elaborada por  
Bibliotecária - CRB nº**

Lima, Carolyne Andrade Dias

COBIB/CReal

CDU

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por sempre me direcionar e capacitar nas horas necessárias, pelo cuidado com a minha vida e a vida da minha família, possibilitando que eu alcançasse grandes realizações. Tudo para Ele e por meio Dele.

Aos meus pais queridos e amados, Ana Lúcia Andrade e Alexandre Dias, por todo suporte ao longo dessa trajetória, por todo suor que foi dado para que eu pudesse ter uma base de estudos e uma vida melhor. Obrigada por todo apoio, carinho e incentivo. Vocês foram cruciais para que eu me tornasse quem sou hoje.

A minha madrinha, Sandra Andrade, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e dando suporte no que fosse necessário. Seus atos refletem o seu amor.

Aos meus tios, Damiana Andrade e Edson Nascimento, que sempre se fizeram presentes e disponíveis para o que precisasse. Obrigada por todo incentivo, carinho e apoio.

Aos meus saudosos avós, Teresa de Andrade e José Pontes, que sempre me incentivaram, que me levavam à escola e me deram todo amor e apoio que precisava.

Aos meus avós, Francisco Alves e Solange Leal, que me apoiaram nesta caminhada, dando incentivo e carinho.

Agradeço ao meu marido, Caique Lima, que está ao meu lado em todos os momentos, que acompanhou minha trajetória acadêmica desde o dia da primeira chamada. Por todo suporte, amor e incentivo nos momentos que eu mais precisei e descreditei de mim. Obrigada pela paciência e carinho.

Aos meus amigos do IFRJ, quero agradecer o companheirismo e a amizade, as palavras de incentivo serviram como abraços. Jessica, Karoline e Lucas, que participaram dessa caminhada comigo, compartilhando lágrimas e sorrisos.

Aos meus orientadores, Anne Candido e Rodolfo Goetze, expresse minha gratidão pelo apoio, paciência, empatia e incentivo. Vocês são exemplos de mestres, muito obrigada.

A minha equipe de trabalho de Biomanguinhos, por me apoiar, incentivar e ajudar nas horas em que precisei. Minha imensa gratidão.

A todos meus familiares e amigos que estiveram por perto, e que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui. Muito obrigada pelo carinho

## Resumo

Arboviroses são doenças transmitidas por arbovírus como dengue, zika e chikungunya, e possuem como característica a transmissão por artrópodes. Neste caso, o principal vetor na transmissão desses vírus é o mosquito *Aedes Aegypti*, que tem sido motivo de grande preocupação para a saúde da população de regiões tropicais e subtropicais devido às condições ambientais que favorecem a proliferação e disseminação desses vetores. Essas viroses podem acarretar em quadros clínicos desde leves a graves e crônicos, causando impacto a longo prazo na vida dos pacientes, que possuem como opção tratamentos paliativos indiretos. Diante disso, é de grande importância a necessidade de busca de novas alternativas terapêuticas para o desenvolvimento de antivirais. Para isso, tem-se como opção o estudo de substâncias naturais, que apresentam grande estrutura como potencial fonte terapêutica. Os flavonoides constituem uma vasta classe de compostos naturais que vem sendo amplamente estudada por apresentar diversidade biológica e potencial terapêutico como antioxidante, anti-inflamatório, anticancerígeno e antiviral. Com isso, este estudo teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre flavonoides com potencial antiviral frente a arboviroses, avaliando as classes mais utilizadas e os compostos com melhores desempenhos antivirais para cada arbovírus. Dentre as classes de flavonoides vistas no estudo, flavanona foi a mais estudada para dengue vírus, enquanto que flavona e flavonol foram mais vistas nos estudos direcionados a zika e flavona para chikungunya. Para os fitoconstituintes relacionados à dengue, foram escolhidas as flavanonas Glabranina, 7-O-Metil-Glabranina e Soforoflavanona G. Para zika foram analisados o flavonol miricetina e a flavona baicaleína, enquanto que para chikungunya foram analisadas as flavonas Apigenina, luteolina e baicaleína.

**Palavras - chave:** Infecção por zika vírus, dengue, febre de chikungunya, flavonoides e agente antiviral.

## Abstract

Arboviruses are diseases transmitted by arboviruses such as dengue, Zika, and chikungunya, and are characterized by transmission through arthropods. In this case, the main vector in the transmission of these viruses is the *Aedes aegypti*, which has been a major concern for public health in tropical and subtropical regions due to environmental conditions that favor the proliferation and spread of these vectors. These viral infections can lead to mild, severe, and chronic clinical conditions, causing long-term impact on the lives of patients, who have indirect palliative treatment options. Therefore, it is of great importance to search for new therapeutic alternatives for the development of antivirals. One option is the study of natural substances, which have great structural potential as a therapeutic source. Flavonoids constitute a vast class of natural compounds that have been extensively studied for their biological diversity and therapeutic potential as antioxidants, anti-inflammatory agents, anticancer agents, and antiviral agents. Therefore, the objective of this study was to conduct a literature review on flavonoids with antiviral potential against arboviruses, evaluating the most commonly used classes and the compounds with the best antiviral performance for each arbovirus. Among the classes of flavonoids examined in the study, flavanone was the most studied for dengue virus, while flavone and flavonol were more frequently studied in studies focused on Zika, and flavone for chikungunya. For the phytoconstituents related to dengue, the flavanones Glabranin, 7-O-Methyl-Glabranin, and Soforoflavanone G were selected. For Zika, the flavonol myricetin and the flavone baicalein were analyzed, while for chikungunya, the flavones apigenin, luteolin, and baicalein were analyzed.

**Key-word:** Zika virus infection, dengue, chikungunya fever, flavonoids, and antiviral agent.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
1.1 ARBOVIROSES .....	7
<b>1.2 USO DE FLAVONOIDES COMO POTENCIAL ANTIVIRAL NO TRATAMENTO DE ARBOVIROSES</b> .....	10
<b>1.2.1 FLAVONOIDES</b> .....	10
1.3 ALVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE ANTIVIRAIS .....	13
<b>1.3.1 ESTRUTURA E REPLICAÇÃO VIRAL</b> .....	15
1.3.1.1 CARACTERÍSTICAS E REPLICAÇÃO DOS <i>FLAVIVIRUS</i> .....	15
<b>1.3.1.2 PROTEÍNAS VIRAIS DE DENGUE E ZIKA COMO ALVOS</b> .....	17
1.3.1.3 CARACTERÍSTICAS E REPLICAÇÃO DOS <i>ALPHAVIRUS</i> .....	18
2. DESENVOLVIMENTO .....	21
2.1 OBJETIVOS .....	21
2.1.1 OBJETIVO GERAL .....	21
2.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	21
2.2 METODOLOGIA .....	22
2.2.1 LEVANTAMENTO DE DADOS E ANÁLISE .....	22
2.2.2 PREVISÃO DAS PROPIEDADES ADMET .....	22
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	23
<b>2.3.1 FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIVIRAL CONTRA DENGUE</b> .....	42
<b>2.3.1.2 ANÁLISE ADMET DE GLABRANINA, 7-O-METIL-GLABRANINA E SOFOROFLAVANONA G.</b> .....	45
<b>2.3.2 FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIVIRAL CONTRA ZIKA</b> .....	50
<b>2.3.2.1 ANÁLISE ADMET DE MIRICETINA E BAICALEÍNA</b> .....	53
<b>2.3.3 FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIVIRAL CONTRA CHIKUNGUNYA</b> .....	55
<b>2.3.3.1 ANÁLISE ADMET DE LUTEOLINA E APIGENINA</b> .....	58
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	61
REFERÊNCIAS .....	63

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ARBOVIROSES

Arboviroses são doenças virais transmitidas por arbovírus. A palavra arbovírus vem do inglês *Arthropod borne virus*, como o nome diz, essa classificação inclui todos os vírus transmitidos pela picada de artrópodes, em sua maioria mosquitos hematófagos. Os vírus que necessitam de maior atenção para a saúde humana são os transmitidos por mosquitos, principalmente dos gêneros *Culex* e *Aedes*. A maior parte dos arbovírus pertencem ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae* e *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, tendo também outras famílias que se apresentam como arbovírus, podendo ser *Bunyaviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (ZUBEN, 2017). São reconhecidas 545 espécies de arbovírus, sendo 150 espécies responsáveis por causarem doenças em seres humanos. Dentre as arboviroses mais usuais, destacam-se febre amarela, febre de Mayaro, vírus do Nilo Ocidental, Zika, Chikungunya e dengue.

Este trabalho visa como alvo de estudo as arboviroses dengue (DENV), zika (ZIKAV) e chikungunya (CHIKV), que possuem como vetor principal o mosquito *Aedes aegypti*, podendo também serem disseminadas pelo *Aedes albopictus*. São pertencentes a duas famílias de vírus, sendo Zika e dengue respectivamente à família *Flaviridae* e Chikungunya a *Togaviridae*. Devido a fatores como desmatamento, aumento da densidade populacional, sistemas globais de transporte e outras causas, observou-se um crescimento no número de infecções por arboviroses, acarretando em impactos negativos, tanto clínicos quanto econômicos (GOULD, 2017). Para mais, o Brasil apresenta condições ambientais favoráveis à disseminação e permanência de vetores como o *Aedes aegypti* (TEICH, 2017).

As arboviroses apresentam uma importante questão de saúde pública, ocasionando impacto socioeconômico, em consequência da limitação pela doença. Apesar da maioria dos casos apresentarem recuperação completa, há quadros em que após a fase aguda os sintomas podem persistir por semanas ou meses intervindo nas atividades laborais, e até ocasionar incapacidades permanentes (TEICH, 2018). Isto tudo gera uma necessidade maior de atenção do SUS para assistir tanto os pacientes na fase aguda quanto aqueles que desenvolvem casos crônicos. Por serem



virose com facilidade de emergência e reemergência devido à propensão de adaptação do vetor em espaços urbanos, gera um desafio quanto ao comprometimento sanitário, sendo necessário gastos relacionados ao combate do vetor e conscientização da população.

No presente contexto epidemiológico, os arbovírus de maior circulação no Brasil são DENV, CHIKV e ZIKAV, além de outras potenciais arboviroses como a febre amarela. Dados epidemiológicos exibidos pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) mostram que entre a 1ª e 52ª semana epidemiológica de 2022, foram notificados 3.110.442 casos de arboviroses na região das Américas, sendo 90,1% casos de dengue, 8,7% chikungunya e 1,2% zika (OPAS, 2023). A dengue apresenta ciclos endêmicos e epidêmicos no Brasil, desde sua entrada no país em 1981, o ano de 2010 foi um ano crítico apresentando aproximadamente 1 milhão de casos (Agência Fiocruz de Notícias). Segundo o boletim epidemiológico de janeiro de 2023 do Ministério de saúde, até dezembro de 2022 ocorreram 1.450.270 casos prováveis de dengue no Brasil, apresentando um aumento de 162,5% de casos analisados no mesmo período de 2021. Até dezembro de 2022 foram registrados 1.473 casos de dengue grave e 18.145 casos de dengue com sinais de alarme, e 1.016 óbitos foram confirmados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023), batendo o recorde de mortes confirmadas desde o início do relatório (MAX, 2021).

Enquanto que chikungunya apresentou a incidência de 174.517 casos prováveis, o que mostra um aumento de 78,9% de casos em comparação com o ano de 2021 e foram confirmados 94 óbitos por chikungunya no Brasil, nesse período. Nos anos de 2015 e 2016, a epidemia de zika causou grande preocupação na saúde pública brasileira, deixando sequelas até os dias de hoje. Em relação à zika, o boletim epidemiológico demonstrou 9.204 casos prováveis, representando um aumento de 42% de casos no país, quando comparado ao ano anterior. Até a 48ª semana epidemiológica foi confirmado um óbito por zika. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A manifestação clínica da dengue é descrita como de amplo espectro. Pode variar desde casos assintomáticos, quadros leves a condições que colocam o paciente em risco de vida, sendo comumente conhecida como febre da dengue ou febre hemorrágica da dengue (FHD) (MEDINA *et.al*, 2012). Dentre os sintomas apresentados na dengue clássica, são comuns a febre alta, cefaleia, mialgia, artralgia e dor retro orbitária (BVSMS, 2013). Uma pequena parcela de casos evolui para dengue hemorrágica (FHD), tendo como aspectos clínicos determinantes o

extravasamento plasmático, caracterizador por meio da hemoconcentração, hipoalbuminemia e ou derrames cavitários (BVSMS, 2013). Esse quadro pode evoluir para a síndrome do choque da dengue, devido à hemoconcentração acarretada pelo vazamento vascular ocasionando um colapso circulatório (CHEN et.al, 2018).

Os sintomas de zika são comumente referidos como semelhantes ao da dengue, visto que são vírus pertencentes à mesma família. é importante ressaltar que a transmissibilidade da zika também pode ocorrer por meio de relação sexual, pós transfusional e transplacentária (HAYD, 2020). A maioria dos pacientes infectados apresentam casos assintomáticos, geralmente a parcela que apresenta sintomas é caracterizada por febre, podendo ser acompanhada de artralgia, conjuntivite não purulenta, manchas avermelhadas na pele, edema de membros e extremidades, cefaleia, astenia e mialgia (SOYSTER, 2017). Uma das maiores preocupações ocasionadas pela infecção por zika, é o contágio durante a gravidez, que na maioria das vezes é assintomática, porém, a transmissão de mãe para filho pode ocorrer em cerca 20 a 30% dos casos, podendo acarretar a síndrome congênita do zika, que consiste em um padrão de anomalias estruturais apresentando como característica mais prevalente a microcefalia. Crianças que não apresentaram defeitos congênitos associados ao zika, podem apresentar atraso no neurodesenvolvimento ou microcefalia pós natal (CASTRO, 2021).

Assim como dengue e zika, chikungunya apresenta sintomas clínicos clássicos semelhantes, manifestando febre, dores articulares e musculares, exantema, fadiga e cefaleia. A chikungunya possui como principal característica manifestação clínica as dores articulares, que podem ser acompanhadas de edema (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Assim como as demais arboviroses, a chikungunya pode acarretar em quadros crônicos de artralgia persistente, afetando a qualidade de vida do paciente e a área econômica, visto que acarreta em um quadro de morbidade.

O tratamento utilizado para essas arboviroses é inespecífico, sendo realizado terapia voltada para amenizar os sintomas, como uso de analgésicos e antipiréticos, usualmente recomenda-se o uso de paracetamol e dipirona. Apesar de ser uma terapêutica medicamentosa comum, certos cuidados devem ser tomados devido à possibilidade de complicações. Em casos de dengue e zika, deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios não hormonais, incluindo salicilatos, como o AAS (ácido acetilsalicílico), pois o uso desses medicamentos podem suceder no aparecimento de quadros hemorrágicos e acidose (Ministério da saúde, 2013; Ministério da saúde de A

a Z, 2016). Também é importante ressaltar o uso correto e indicado de paracetamol, evitando quadros de hepatotoxicidade. Para chikungunya é recomendado, na fase aguda, o repouso e compressa fria nas articulações, o uso de AINES na fase aguda não é recomendado, incluindo o AAS, pois pode provocar síndrome de Reye e quadros hemorrágicos (FONSECA, 2016).

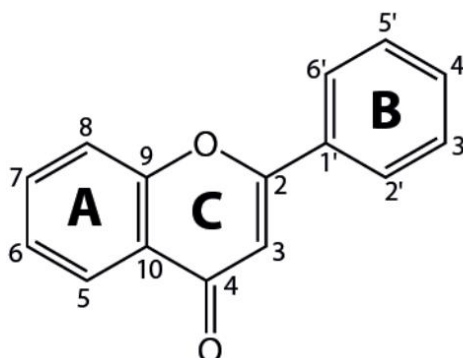
Diante desses apontamentos, é importante a realização de estudos para aprimorar o tratamento dessas arboviroses, melhorando a eficácia terapêutica e diminuindo os riscos. Estudos relatam atividade antiviral de extratos e compostos de diversas plantas medicinais, sendo uma alternativa para o desenvolvimento de novas terapêuticas para arboviroses (JAIME et al, 2013)

## 1.2 Uso de flavonoides como potencial antiviral no tratamento de arboviroses

### 1.2.1 FLAVONOIDES

Os flavonoides são metabólitos secundários, que constituem uma importante classe dos polifenóis, sendo comumente encontrados em frutas, ervas, caules, cereais, nozes, vegetais, flores e sementes (ULLAH, 2020). Este grupo de substâncias possui um amplo espectro de atividades medicinais, demonstrando grandes efeitos na saúde e se tornando um importante alvo de estudo para o desenvolvimento de novas terapêuticas (BADSHAH et.al, 2021). A forma estrutural básica dos flavonoides contém quinze átomos de carbono em seu núcleo fundamental, formado por duas fenilas, A e B, que são ligadas por uma cadeia de três carbonos entre elas, originando o anel C (SIMÕES, 2017).

Figura 1 - Estrutura fundamental dos flavonoides

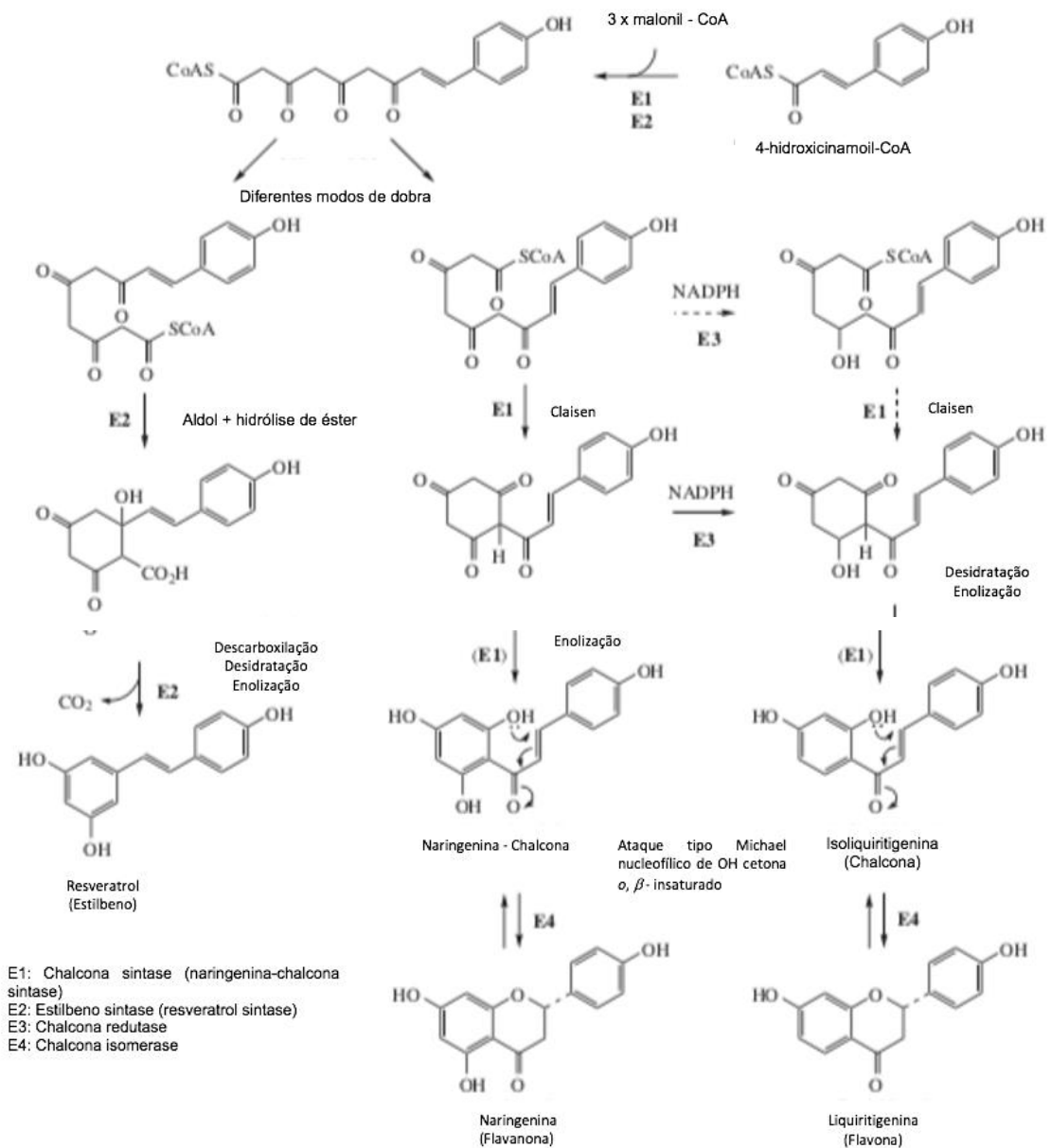


Fonte: Silva, 2015

Os flavonoides são sintetizados a partir da via dos fenilpropanóides, tendo como rotas precursoras a via do ácido malônico e a via do ácido chiquímico, possuindo uma biossíntese mista. (FERREYRA et.al; CASATI, 2012). De modo geral, o anel A (Figura 1) é originado da via do ácido malônico, enquanto que o anel B e C (Figura 1), são originados por meio da rota do ácido chiquímico (SIMÕES et.al, 2016).

Os flavonoides, são produtos da condensação de uma unidade inicial de cinamoil-CoA com três moléculas de malonil-CoA. As reações são catalisadas por uma enzima chamada chalcona sintetase, que são responsáveis por empregar ésteres de coenzima A, e possuem um único sítio ativo para realizar uma série de reações necessárias para a extensão da cadeia, como por exemplo, reações de condensação e ciclização. A reação de 4-hidroxicinamoil-CoA com três moléculas de malonil-CoA fornece um policetídeo que pode possuir duas configurações diferentes. Estes sofrem reações do tipo aldólicas ou Claisen, gerando anéis aromáticos. Em seguida, através de reações catalisadas pela enzima chalcona sintetase, obtêm-se chalconas. As chalconas sofrem um ataque nucleofílico do tipo Michael da hidroxila à cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, em seguida sofrem uma reação de isomerização pela enzima chalcona isomerase, gerando os flavonoides (figura 2) (DEWICK, 2009).

Figura 2 - Visão geral da biossíntese de metabolitos secundários dos flavonoides

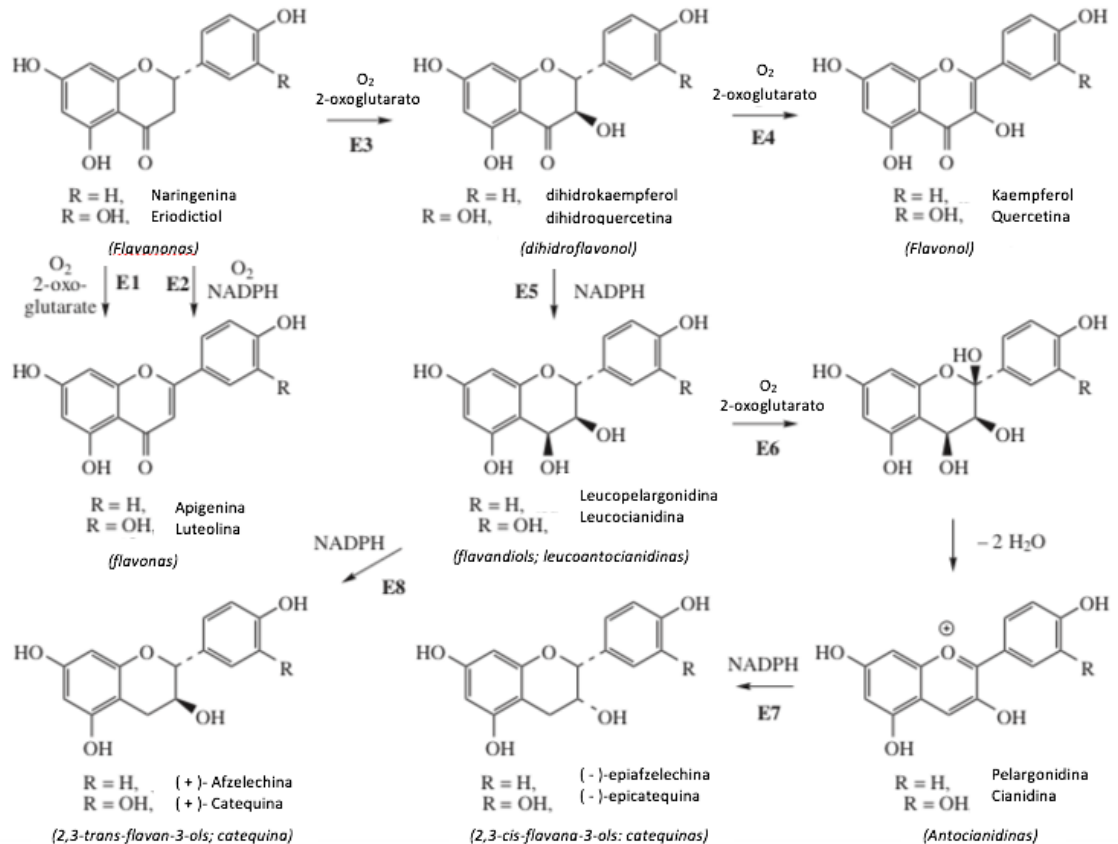


Fonte: Adaptado de DEWICK, 2009.

Os flavonoides possuem diversos efeitos importantes para a saúde, como: propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas e antiviral. Mais de 6.000 flavonoides foram estruturalmente identificados. Eles apresentam diversidade estrutural devido a oxidação e modificações no esqueleto carbônico básico, podendo ser promovidas por reações de alquilação, glicosilação ou oligomerização. As flavanonas podem dar origem a variantes por meio do esqueleto básico, como flavonas, flavonóis, antocianidinas e catequinas (Figura 3) (DEWICK, 2009). Os

flavonoides podem ocorrer na forma livre, também conhecidos como agliconas ou geninas, ou conjugadas com açúcares O ou C - heterosídeos (NINFALI et.al, 2020).

Figura 3 - Estrutura química dos principais classes de flavonoides



Fonte: Adaptado de DEWICK, 2009.

### 1.3 ALVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE ANTIVIRAIS

O desenvolvimento de compostos antivirais possui algumas estratégias, podendo essas serem direcionadas a abordagens específicas de vírus ou maquinaria da célula hospedeira. Tradicionalmente, as estratégias antivirais tentam atingir as proteínas de replicação enzimática, como helicase, protease e polimerase. É sabido que a perda dessas proteínas específicas é letal para a replicação do vírus, logo, diminui a carga viral.

A busca de novos alvos, proteínas de replicação não enzimática, interação de membrana e outros, são importantes devido à mutação das enzimas virais, sendo necessária a constante busca de métodos para direcionar essas infecções (BOTTING

et.al, 2018). Para isso, entender a estrutura viral e seu ciclo de replicação, mostra-se de suma importância para compreender a atividade dos alvos e realizar estratégias de combate ao vírus. O conhecimento da biologia viral levou à descoberta de potenciais alvos farmacológicos associados ao controle da replicação dos arbovírus, como as proteínas não estruturais que modulam os processos de replicação viral, montagem, proteólise e regulação da resposta imune celular (SILVA et.al, 2022).

Os fármacos são introduzidos na terapêutica principalmente por um dos seguintes processos: acaso, triagem empírica, extração de princípios ativos de fontes naturais, modificação molecular de medicamentos conhecidos e planejamento racional (KOROLKOVAS et.al, 1988; BARREIRO et.al, 2009). A química medicinal possui papel central para o desenvolvimento e descoberta de fármacos, sendo um processo trabalhoso e com alto custo. A evolução desta ciência fez com que as técnicas utilizadas no planejamento racional de fármaco fossem refinadas, com o objetivo de obter um planejamento de análogos com melhor perfil terapêutico, por meio da identificação de valores ótimos das propriedades físico-químicas. Dessa maneira, houve o surgimento de técnicas computacionais e de modificações moleculares (AVER et.al, 2015).

Dentre estas técnicas estão a química combinatória, triagem biológica automatizada em alta escala (HTS - *High throughput screening*), engenharia genética, ultra-HTS, organização de bases de dados, aplicação de filtros moleculares e triagem virtual (MIKOVSKI, 2018). O surgimento da cristalografia de raios-X de proteínas e de técnicas multidimensionais em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) também auxiliaram no planejamento de compostos bioativos. E por meio dessas técnicas, surgiu um grande número de elucidações de potenciais alvos biológicos, sendo grande parte disponível no *Protein Data Bank* (PDB) (PICCIRILLO et.al, 2018).

Uma estratégia computacional que se destaca é a ancoragem molecular ou *molecular docking* pela sua alta eficiência, acessibilidade e baixo custo computacional. Essa técnica é aplicada para investigar a interação entre uma molécula menor, comumente chamada de ligante e uma macromolécula, designada receptor, tendo como propósito prever a posição e orientação preferencial do ligante quando ancorado no receptor, além de estimar a afinidade entre eles. Compreender como os compostos químicos interagem com seus alvos moleculares é fundamental para o desenvolvimento de fármacos eficazes (PINZI et.al, 2019).

Os flavonoides podem atuar de diversas maneiras como antivirais. Podem obstruir a fixação e a entrada de vírus nas células, dificultando processos importantes como replicação viral, tradução de proteínas, transcrição, e processamento de poliproteínas, como também podem impedir os estágios finais de montagem, empacotamento e liberação viral. Também podem ligar-se às proteínas de superfície dos vírus, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira (BADSHAH et al, 2021).

### 1.3.1 ESTRUTURA E REPLICAÇÃO VIRAL

Os vírus são organismos microscópicos que não podem se reproduzir sozinhos fora do corpo do hospedeiro, ou seja, são parasitas intracelulares obrigatórios. Os vírus carregam ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA) como seu material genético, que pode ser de fita simples ou dupla, envolto por um capsídeo que pode ser circundado por um envelope que consiste em uma membrana lipídica.

O vírion é a unidade infecciosa do vírus, que se replica dentro da célula hospedeira sequestrando sua maquinaria molecular, e afetando a replicação do DNA, a transcrição do RNA e a tradução de proteínas. Esses parasitas intracelulares invadem as células por meio da adsorção mediada por receptores específicos para cada alvo, penetrando por meio da membrana celular, liberando o material genético viral com o propósito de replicar seu próprio genoma para produzir novas proteínas virais e obter novos vírions (NINFALI et al, 2020).

#### 1.3.1.1 CARACTERÍSTICAS E REPLICAÇÃO DOS *FLAVIVIRUS*

Os vírus do gênero *Flavivirus*, pertencentes à família Flaviviridae, possuem semelhanças na morfologia do vírion, organização do genoma e replicação. São compostos por uma bicamada lipídica e uma glicoproteína E (BARBOSA, 2019). Possuem um envelope que recobre um nucleocapsídeo icosaédrico, que protege o material genético, todos os membros da família Flaviviridae apresentam um genoma de RNA de fita simples que codifica um longo quadro de leitura aberta de aproximadamente 3.400 códons (BRITON et al, 2015).

O RNA presente codifica de duas a quatro proteínas estruturais e sete a oito proteínas não estruturais (FUKUHARA et al, 2019). As proteínas estruturais são fundamentais para a formação de partículas do vírus, e as proteínas não estruturais



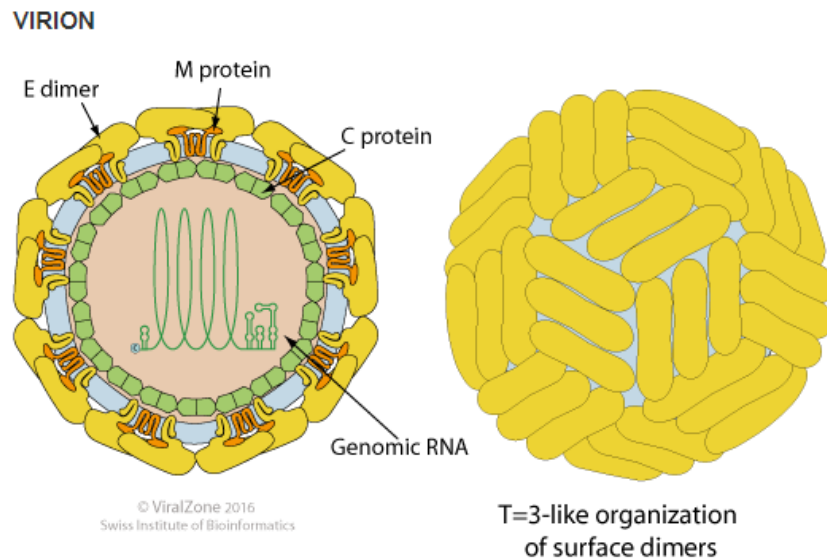
não são detectáveis na partícula viral, estas estão envolvidas na replicação do RNA por meio de sua associação com as membranas intracelulares (MARINHO, 2015). Dentre os flavivirus, dengue e zika vírus serão abordados neste trabalho.

O vírus da dengue apresenta quatro sorotipos identificados (DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4), enquanto que o ZIKV possui um único sorotipo, que pode se diferenciar em linhagem africana e linhagem asiática, compartilhando mais de 95% de de sua sequência de aminoácidos (ARREOLA et al, 2022). O sorotipo DENV 2 é classificado como o arbovírus mais prevalente epidemiologicamente e geograficamente pelo mundo (OTHMAN et al, 2017).

Sobre a replicação dos *Flavivirus* pode-se dizer que:

Após a entrada na célula alvo por endocitose mediada por receptores celulares, o baixo pH do endossomo induz a fusão do envelope viral às membranas celulares para o desnudamento do genoma de RNA que é liberado no citoplasma onde acontece todo o processo de replicação viral. O genoma dos vírus da família Flaviviridae funciona como RNA mensageiro (mRNA) e codifica uma única poliproteína que é clivada por uma combinação de proteases virais e do hospedeiro em 3 proteínas estruturais, C (capsídeo), prM (precursor da membrana), E (proteína do envelope); e 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). As proteínas estruturais são localizadas na porção N-terminal da poliproteína seguidas das proteínas não estruturais (NS). A replicação do RNA viral ocorre inteiramente no citoplasma em estreita associação com membranas intracelulares. A síntese de um RNA de cadeia única fita negativa fornece o intermediário replicativo para síntese de várias cópias do genoma viral que será empacotado nas partículas virais em formação. Os novos vírus se juntam por brotamento em um compartimento intracelular de membrana, muito provavelmente no retículo endoplasmático, em seguida, pelas vias secretórias celulares (complexo de Golgi) sendo os novos vírions liberados na superfície celular (BARBOSA, 2019) .

Figura 4 - Representação morfológica de uma partícula viral do gênero *Flavivirus*



Fonte: Viralzone. Disponível em: <<https://viralzone.expasy.org/24>>. Acesso em: 30 Out, 2022.

### 1.3.1.2 PROTEÍNAS VIRAIS DE DENGUE E ZIKA COMO ALVOS

É visto que as proteínas virais possuem importantes funções, constituindo alvos estratégicos relevantes para criação e aprimoramento de antivirais. A proteína E presente nos *Flavivirus* é responsável pela entrada e fusão da membrana, sua inibição impediria as etapas seguintes do ciclo de vida do vírus. As funções das proteínas estruturais ainda estão sendo estudadas e bem definidas. Estudos mostram as atribuições presentes, dentre algumas delas presentes nos *Flavivirus*.

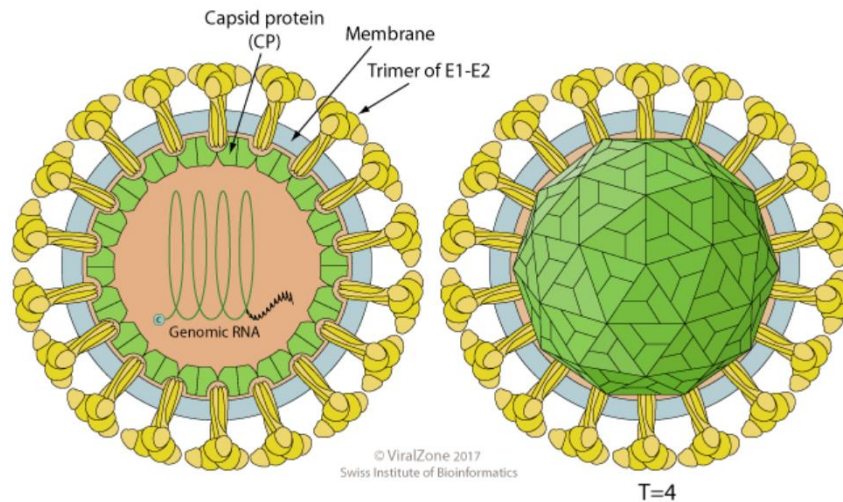
A proteína NS1 possui diversos papéis como replicação viral, maturação do vírion e também está envolvida na modulação sistêmica de células imunes (Wetterson et al., 2016). Estudos têm sido realizados para melhor compreensão das tarefas de NS1, assim como de NS2A, que se tem mostrado primordial para a síntese de RNA viral e montagem do vírion, além de antagonizar a resposta imune do hospedeiro, essa proteína é reconhecida por se associar a membrana do retículo endoplasmático (XIE et al, 2013). A NS3 é uma enzima muito importante que desempenha diversas funções, como protease para o preparo de poliproteínas, RNA trifosfatase realizando o capeamento do RNA viral, e como helicase, atuando em conjunto com o cofator NS2B. Esta enzima é conservada nos quatro sorotipos de DENV, sendo um importante alvo a ser estudado para aprimorar a compreensão do ciclo de vida dos *Flavivirus* e desenvolver tratamentos e prevenções contra a dengue e demais *Flavivirus*. (OLIVEIRA, 2017).

A proteína NS4A remodela as membranas do retículo endoplasmático para criar locais de replicação (SHAH et.al, 2018), suas funções também estão em debate na comunidade científica. Sobre a NS4B, estudos mencionam que ela âncora e direciona o complexo de replicação à membrana do retículo endoplasmático e tem sido relacionada ao antagonismo da resposta imune (BOTTING et al, 2012). A NS5 possui papel importante na replicação viral, sendo um alvo importante para a inibição do vírus. A NS5 demonstra dois papéis principais, atuando como RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), este realiza a síntese de RNA, gerando uma fita de RNA de sentido negativo a partir do molde de RNA viral positivo, servindo de molde para a síntese de novas fitas de RNA de sentido positivo, que são utilizadas para a tradução de proteínas ou empacotadas em vírions infecciosos. E atua também como metiltransferase (MTase), caracterizando-se como uma poliproteína de superfície essencial para a ligação do vírus à célula hospedeira (OLIVEIRA et al., 2017).

#### 1.3.1.3 CARACTERÍSTICAS E REPLICAÇÃO DOS *ALPHAVIRUS*

O *Alphavirus* é um gênero de vírus pertencente à família *Togaviridae*, que apresenta genoma composto por RNA de fita simples, linear e polaridade positiva. A partícula viral é constituída por um envoltório de natureza lipoprotéica e nucleocapsídeo icosaédrico composto pelas proteínas referentes (ROMEIRO et al., 2019). O genoma codifica 4 proteínas não estruturais, sendo elas: nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4. Estas medeiam a tradução viral, replicação viral, subversão e evasão do hospedeiro, e produzem 6 proteínas estruturais, sendo elas o capsídeo, E3, E2, 6K, *transframe* (TF) e E1 (HOLMES et al., 2020).

Figura 5 - Representação morfológica de uma partícula viral do gênero *Alphavirus*



Fonte: Viralzone. Disponível em: <<https://viralzone.expasy.org/24>>. Acesso em: 30 de Outubro de 2022.

Este trabalho apresenta como vírus pertencente ao gênero *Alphavirus* o Chikungunya, embora os eventos gerais de replicação do CHIKV sejam compatíveis aos de outros *Alphavirus*, ainda é necessário estudos para a especificação da biologia de replicação do CHIKV (SILVA, 2017). Por ser o único representante do gênero *Alphavirus* neste trabalho, a replicação viral dos *Alphavirus* será especificamente focada no CHIKV. Segundo *Abdelnabi, Neyts e Delang*, a replicação viral do CHIKV ocorre da seguinte maneira:

O CHIKV entra na célula por endocitose após a ligação da proteína E2 a proteínas específicas na superfície celular. Dentro do endossomo, o baixo pH desencadeia a fusão do envelope viral com a membrana endossomal, levando à liberação do nucleocapsídeo para o citoplasma. O nucleocapsídeo se desmonta para liberar o genoma viral, que é traduzido para produzir as proteínas não estruturais virais (nsP1-4). Depois do processamento, o complexo de proteínas não estruturais para formar a replicase viral, que catalisa a síntese de uma fita de RNA de sentido negativo para servir como um modelo para a síntese de tanto o genoma de sentido positivo completo quanto o RNA subgenômico (26S). O RNA subgenômico (26S) é traduzido para produzir a poliproteína estrutural (C-E3-E2-6K-E1), que é então clivado para produzir as proteínas estruturais individuais, seguidas pela montagem dos componentes virais. A partícula de vírus montada é liberada por brotamento através da membrana plasmática, onde adquire o envelope com glicoproteínas virais incorporadas.

(ABDELNABI, NEYTS & DELANG, 2017)

#### 1.3.1.4 PROTEÍNAS VIRAIS DE CHIKV COMO ALVOS

Assim como para os demais vírus, as proteínas virais pertencentes aos *Alphavirus* são excelentes estratégias para a produção de antivirais. A proteína E1 medeia a fusão da membrana após a entrada viral e a E2 facilita o acoplamento do receptor (HOLMES, 2020), e estão embutidas no envelope viral dispostas em trímeros (Figura 4). A proteína nsP1 atua como enzima de capeamento viral e âncora de membrana do complexo de replicação, enquanto que nsP2 atua como RNA helicase e protease responsável pelo processamento de lipoproteínas ns (RUPP, 2015).

Estudos anteriores destacam que, a nsP3 interage com proteínas do hospedeiro, possui um macrodomínio altamente conservado entre os *Alphavirus* e a atividade de ADP-ribosil-hidrolase do vírus Chikungunya (nsP3MD) é fundamental para a replicação e virulência do CHIKV (ZHANG *et al.*, 2021). A proteína nsP4 é responsável pelas propriedades sintéticas do RNA do complexo de replicase viral e contém o domínio polimerase dependente de RNA (RdRp) (RUPP *et al.*, 2015).

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 OBJETIVOS

#### 2.1.1 OBJETIVO GERAL

Buscar dados na literatura através de uma revisão bibliográfica referente aos compostos bioativos da classe dos flavonoides com potencial ação contra os arbovírus da dengue, zika e chikungunya.

#### 2.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar os principais flavonoides e suas respectivas classes com potencial antiviral para os arbovírus da dengue, zika e chikungunya;
- Analisar as classes mais estudadas e os compostos com maiores atividades antivirais dentro das classes vistas.
- Analisar as propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, metabolização e toxicidade (ADMET) dos flavonoides encontrados;

## 2.2 METODOLOGIA

### 2.2.1 LEVANTAMENTO DE DADOS E ANÁLISE

O presente trabalho utilizou como metodologia uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de livros e artigos científicos. A pesquisa foi realizada entre os meses de abril a junho de 2023. Os critérios de inclusão foram flavonoides de diferentes classes que apresentam ação antiviral, comprovada cientificamente, frente aos vírus da dengue, zika ou chikungunya. Os trabalhos publicados de 2013 a 2023, cuja relevância permitiu o alcance dos objetivos propostos, foram escolhidos para a construção desta revisão. Três artigos fora do período escolhido foram utilizados, visto sua relevância diante do tema e diversas citações por outros autores.

As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Scielo, Science Direct e Google Acadêmico a fim de coletar os materiais necessários para o desenvolvimento do trabalho. Inicialmente foram escolhidas as seguintes palavras-chave: “Flavonoids”; “antiviral”; “zika”; “chikungunya”; “dengue”. Porém, somente duas foram validadas após busca na página dos Descritores de Ciência e Saúde (DeCS): “Dengue” e “Flavonoids”. E segundo a base DeCS, os termos mais recomendados para a busca das demais palavras chaves, tirando as validadas, foram: “Infecção por zika vírus”, “febre de chikungunya” e “antiviral agents”. As publicações foram selecionadas de maneira criteriosa, onde somente aquelas que foram, de fato, coerentes com o tema proposto para este trabalho foram selecionadas. Por fim, após leitura detalhada, realizou-se uma análise detalhada de compostos da classe dos flavonoides que possuem potencial atividade antiviral contra os arbovírus da dengue, zika e chikungunya.

### 2.2.2 PREVISÃO DAS PROPIEDADES ADMET

As avaliações das características físico-químicas, farmacocinética e toxicidade foram utilizadas como ferramentas o SwissADME e vNN-ADMET. A plataforma SWISS ADME foi utilizada especificamente para a avaliação de propriedades como LogP, LogS, absorção gastrointestinal, permeabilidade a barreira hematoencefálica, substrato da glicoproteína (Pg-p), regra de Lipinski, biodisponibilidade oral e interação

com CYPs. Para a previsão de vNN-ADMET foram vistos os parâmetros de estabilidade microssomal, lesão hepática induzida (DILI - Drug delivery injury), citotoxicidade prevista em células HepG2, Bloqueio HERG, verificando a possibilidade de cardiotoxicidade e teste AMES para a detecção de mutagenicidade. Para a utilização das plataformas citadas, foi utilizado como base para busca das estruturas moleculares o PubChem, que fornece o SMILE das estruturas desejadas. O SMILE era utilizado no SWISS ADME e vNN-ADMET para leitura da plataforma e identificação da estrutura desejada, fornecendo as características para tal molécula.

### 2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As referências foram selecionadas conforme a lista de palavras-chave apresentada anteriormente, entre o período do ano 2013 a 2023 de publicação, sendo avaliadas aquelas que se apresentavam em língua inglesa ou portuguesa.

O potencial antiviral dos flavonoides foi comprovado por diversos autores, por meio de ensaios *in vitro* e *in silico*. A Tabela 1 apresenta os dados encontrados na literatura relacionando o composto e a classe com atividade antiviral para determinado arbovírus, sua fonte, modelo de estudo, concentração e efeito inibitório sob determinada etapa da replicação viral e os autores do estudo. É importante ressaltar que os valores das concentrações e efeitos podem variar de acordo com o método de análise realizado. Para avaliação das características físico-químicas, farmacocinética e toxicidade foram utilizadas como ferramentas o SwissADME e vNN-ADMET, os dados referentes a essas plataformas estão presentes em tabelas que mostram as propriedades avaliadas para determinado composto escolhido, os parâmetros avaliados são discutidos mais à frente.

Diante dos resultados encontrados, foram avaliadas as classes mais vistas para cada arbovírus e uma discussão sobre os compostos dentro da classe que apresentaram concentrações mais baixas e efeitos antivirais mais evidentes. As principais classes de flavonoides vistas com potencial efeito antiviral neste estudo foram flavona e flavanona. De acordo com os resultados obtidos na tabela 1, foram elaborados os gráficos 1, 2 e 3 a fim de visualizar da melhor maneira as classes de flavonoides mais frequente nos ensaios antivirais para cada arbovirus.



Tabela 1 - Levantamento bibliográfico acerca do potencial antiviral de flavonoides de diferentes classes contra arbovírus da dengue, zika e chikungunya. As letras subscritas em uma mesma linha relacionam os valores de concentração e efeito inibitório com o modelo de estudo utilizado.

Flavonoide	Classe	Atividade antiviral			Fonte (Sintético ou isolado de alguma planta)	Modelo de estudo	Concentração e efeito inibitório	Referência
		DENV	CHIK	ZIKV				
7 -O-metil-glabranina	Flavanona	Sim			isolado de extrato de <i>Thepsoria madrensis</i>	In vitro - Inibição da replicação viral por ensaio de inibição de placa com células LLC-MK2	6µg/ml - 10% de inibição, 12µg/ml - 5% de inibição e 25µg/ml - 75% de inibição	SANCHEZ <i>et.al</i> , 2000
7-O-Beta-D-apiofuranoside	flavana	Sim			Isolado de fonte natural	In silico - Ancoragem na proteína NS5 (2J7U)		BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022
Acacetin-7-rutinosideo	Flavona	Sim			Isolado de fonte natural	In silico - Ancoragem na proteína NS5 (2J7U)		BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022
Agatisflavona	Flavona	Sim			Isolado de fonte natural	In silico - Ancoragem na proteína NS5 e NS2B/NS3 (2J7U e 2FOM).		BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022

Amentoflavona	Flavona		Sim		Sintético	Ancoragem na proteína nsP3md (3GPO)		CHAUDARY <i>et.al</i> , 2021
Apigetrina	Flavona		Sim		Sintético	Ancoragem na proteína nsP3md (3GPO)		CHAUDARY <i>et. al</i> , 2022
Baicaleína	Flavona			Sim	Sintético	In vitro - Citometria de fluxo, wersten blot e RT-PCR em células A549. Atividade antiviral A: durante a replicação, B: durante a entrada viral, C: ligação inicial a receptor celular específico em células VERO. Ancoragem na proteína NS5 (5TFR).	500µg reduziu o título viral de 10 <sup>(9)</sup> em 10 <sup>(4)</sup> PFU/ml, 100µg ≈ 70% de infeciosidade; 100µg ≈ 80% de redução da expressão de ptn viral NS1 e E. / A: EC50= 0,004µg/ml,	SAWADPONGP AN <i>et.al</i> , 2023; Oo <i>et.al</i> , 2018

							B: EC50=12µg/ml, C: EC50=20µg/ml	
Baicaleína	Flavona		Sim		Sintético	in vitro - Inibição da replicação viral por qRT-PCR	IC50= 1,891µg/ml	LANI <i>et.al</i> , 2016
Baicaléina	Flavona	Sim			Isolado de <i>Scutellaria baicalensis</i>	In vitro. A - Redução dos focos virais e qRT-PCR; B - Inibição da progene viral e qRT-PCR; C - Bloqueio da ligação viral á célula. D- Inibição da entrada viral. Técnicas FFURA e pRT-PCR em células VERO	A: 100µg/ml - 99,78% de redução e CI50= 68,94µg/ml; CI50= 17,24µg/ml para qRT-PCR; B: 100 µg/ml - 79,73% e CI50= 34,66µg/ml, CI50=29,70 para qRT-PCR; C: 100µg/ml - 95,59% de bloqueio. D:	LOW <i>et.al</i> , 2021

							100µg/ml - 57,91% de inibição	
Baicalina	Flavona	Sim			Isolado de <i>Scutellaria baicalensis</i>	In vitro. A - Redução dos focos virais e qRT-PCR; B - Inibição da progene viral e qRT-PCR; C - Bloqueio da ligação viral á célula. D- Inibição da entrada viral. Técnicas FFURA e pRT-PCR em células VERO	A: 20µg/ml - 76% de redução e CI50= 7,38µg/ml, CI50= 17,40µg/ para qRT-PCR; B: 20 µg/ml - 80,97% de inibição e CI50= 5,31µg/ml, CI50= 4,53µg/ml para qRT-PCR; C: 20µg/ml - 48,52% de bloqueio; D: 20µg/ml - 49,82% de inibição.	LOW <i>et.al</i> , 2021

Baicalina	Flavona			Sim	Sintético	In vitro e in silico - Inibição da replicação viral A: Ensaio de FFURA, B: Inibição da entrada viral; C: Redução no rendimento viral em VERO Cell - ATCC CCL-81; Ancoragem na proteína NS5 (5TRF).	A: 25mcg - 70% de redução; B: EC50=14mcg/ml C: 15mcg/ml - 50% de redução	Oo <i>et.al</i> , 2018
Baicalina	Flavona		Sim		Sintético	in vitro e in silico - Ancoragem na prteína nsP3ms (3GPO)/ redução da replicação viral por qRT-PCR em células VERO	100µg/ml ≈ 20% de redução. EC50≈ 0,4µg	CHAUDARY <i>et.al</i> , 2021/ Oo <i>et.al</i> , 2017
Daidzeína	Flavanona	Sim			Sintético	In vitro - A: FFURA após adsorção viral; B: qRT-PCR Produção de RNA viral após adsorção em células VERO.	A: CI50=142,6µg/ml; B: 50µg/ml - 25,3% de redução.	ZANDI <i>et.al</i> , 2011
Delfinidina	Antocianidina			Sim	Sintético	in vitro - Redução da infectividade por ensaio de placa em células VERO (ATCC CCL-81).	10µg/ml ≈ 10 <sup>5</sup> PFU/ml de redução	CALVO <i>et.al</i> , 2017

Delfinidina	Antocianidina	Sim			Sintético	In vitro - A: Inibição de antígeno por ELISA; B: Viabilidade celular por MTT	A: 100µg/ml - 60% de inibição; B: 100µg/ml ≈ 110% de 140%	RAEKIANSYA <i>et.al</i> , 2018
EGCG	Catequina	Sim			Não se aplica/ sintético	In vitro e in silico - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (2FOM)/ A: Inibição de antígeno por ELISA; C: Viabilidade celular por MTT; D: Titulo viral em células VERO.	A:100µg/ml - 90% de inibição; C: 100µg/ml - 90% de viabilidade; D: 100µg/ml - 10 <sup>(3)</sup> FFU/ml	BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022; RAEKIANSYA <i>et.al</i> , 2018
EGCG	Catequina			Sim	Sintético	in vitro - Redução da infectividade por ensaio de placa em células VERO (ATCC CCL-81).	10µg/ml ≈ 10 <sup>(3)</sup> PFU/ml de redução (ZIKV MR766); e ≈10 <sup>(4)</sup> PFU/ml (ZIKV PA 259459)	CALVO <i>et.al</i> , 2017
EGCG	Catequina		Sim		Sintético	In vitro - A: redução da infecção viral, teste de citometria de fluxo; B: Bloqueio da transdução	A: 10µg/ml - 40% de redução. B: 25µg/ml ≈ 10% de inibição, CI50=6,54µg/ml.	WEBER <i>et.al</i> , 2015

						por vetores pseudotipados .		
Epicatequina	Flavonol	Sim			Sintético	in vitro e in silico - Ancoragem na prteína NS2B-NS3pro; Ensaio antiviral inibição dose-dependente (FFU) em células BHK 21.	100µg/ml - 66,2% de inibição	DWIVEDI <i>et.al</i> , 2021
Exiguaflavanona A	Catequina			Sim	Sintético	In silico - Ancoragem na proteína NS3 (5JMT)		BYLER <i>et.al</i> , 2016
Fisetin	Flavonol		Sim		Sintético	In vitro - Inibição da replicação viral por qRT-PCR	CI50= 8,444µg/ml	LANI <i>et.al</i> , 2016

Fisetina	Flavonol	Sim			Sintético	In vitro e in silico - Ancoragem na proteína RdRp (3VWS) ; A: Inibição da replicação viral por FFURA após adsorção viral; B: Inibição da replicação viral qRT-PCR em células VERO, C: inibição da replicação por tratamento contínuo; D: Tratamento contínuo qRT-PCR	A: CI50= 55µg/ml; B: CI50=50µg/ml - 49% de inibição; C: IC50=43,12µg/ml; D: 50µg/ml - 65% de inibição	FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022; ZANDI <i>et.al</i> , 2011
Galangina	Flavonol	Sim			Sintético	In silico - Ancoragem na proteína RdRp (3VWS)		FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022
Galangina	Flavonol			Sim	Sintético	in vitro - A: Atividade antiviral dose-dependente, B: Inibição da replicação (NS1) por ensaio de placa em células VERO.	A: CI50=14,36µg; B: 50µg - 99% de inibição	ZOU <i>et.al</i> , 2021



Glabranina	Flavanona	Sim			isolado de extrato de <i>Thepsoria madrensis</i>	In vitro - Ensaio de inibição de placa com células LLC-MK2	12µg/ml - 53,9% de inibição e 25µg/ml - 76,9% de inibição	SANCHEZ <i>et.al</i> , 2000
Hesperetina	Flavanona	Sim			Sintético	In vitro e in silico - A: FFURA após adsorção viral; B: qRT-PCR Produção de RNA viral após adisorção em células VERO e C6/36. Ancoragem na proteína RdRp (3VWS).	A: 50µg/ml pós-adsorção não houve efeito significativo; B: 50µg/ml reduziu insignificamente o nível de produção de RNA;	FATRIANSYAH, <i>et.al</i> , 2022; ZANDI <i>et.al</i> , 2011.
Hesperidina	Flavanona	Sim			Sintético	In silico - Ancoragem na proteína RdRp (3VWS)		FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022
Hiperosídeo	Flavonol	Sim			Extrato de <i>Hottuynia cordata</i>	in vitro - Inibição da replicação viral incubação de células VERO	1,56µg/ml - 35,99% de inibição	KADIR <i>et.al</i> , 2013

Isoquercitrina (Quercetina 3-O - glicosídeo)	Flavonol			Sim	Sintético	In vitro - A: Redução da progene viral e Imunofluorescência (IF), B: Redução da produção de RNA viral por qRT-PCR em Células A549	A: 100µg/ml - 4Log10 = (0,6) PFU/ml de redução; B: 100µg/ml - 90% de redução	GAUDRY <i>et.al</i> , 2018
Kaempferide	Flavonol			Sim	Sintético	in vitro - A: Atividade antiviral dose-dependente, B: Inibição da replicação (NS1) por ensaio de placa em células VERO.	A: CI50=5,83µg; B: 50µg - 99% de inibição	ZOU <i>et.al</i> , 2020
Kaempferol	Flavonol	Sim			Sintético	in vitro e in silico - Ancoragem na prteína NS2B-NS3pro; Ensaio antiviral inibição dose-dependente (FFU) em células BHK 21.	100µg/ml - 77,7% de inibição	DWIVEDI <i>et.al</i> , 2020
Kaempferol	Flavonol		Sim		Sintético	In vitro - Inibição do efeito citopático (EPC) em células BHK-21 e VERO ATCC	200µg/ml - 25% de inibição	LANI <i>et.al</i> , 2015

Luteolina	Flavona		Sim		Fração do extrato etanólico de <i>Cynodon dactylon</i>	In vitro - Inibição do efeito citopático (EPC) em células VERO e qRT-PCR	50µg/ml - 98% de inibição	MURALI <i>et.al</i> , 2015
Apigenina	Flavona		Sim		Fração do extrato etanólico de <i>Cynodon dactylon</i>	In vitro - Inibição do efeito citopático (EPC) em células VERO e qRT-PCR	50µg/ml - 98% de inibição	MURALI <i>et.al</i> , 2015
Luteolosideo	Flavona		Sim		Sintético	In silico - Ancoragem molecular nsP3md (3GPO)		CHAUDARY <i>et.al</i> , 2021
Miricetina	Flavonol	Sim			Sintético	in silico - Ancoragem na proteína RdRp (3VWS)		FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022
Miricetina	Flavona			Sim	Sintético	in vitro - A: Atividade antiviral dose-dependente, B: Inibição da replicação (NS1) por	A: CI50=0,58µg; B: 50µg - 99% de inibição	ZOU <i>et.al</i> , 2022

						ensaio de placa em células VERO.		
Naringenina	Flavanona	Sim			Sintético	In vitro e in silico - Ancoragem na proteína RdRp (3VWS); inibição da replicação viral por sistemas de replicons subgenômicos e FACS em células Huh 7.5.	250µg/ml apresentou CI50= 35,81µg (DENV 1); 17,97µg (DENV2); 117,1µg (DENV3); 177,5µg (DENV 4)	FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022; FABRASILE <i>et.al</i> , 2017
Naringenina	flavona			Sim	Sintético	In vitro - Redução da infectividade. After incubation the number of infected cells (FACS) e Mean fluorescence intensity (MFI) em células A549	CI50=58,79µg - 50% de redução	CAETANO <i>et.al</i> , 2019

Naringina	Flavanona	Sim			Isolado do extrato de <i>P.guajava</i>	In vitro e in silico - Inibição da infecção viral pós-inoculação viral por ensaio de foco em placa em células VERO. Ancoragem na proteína E (3OZV) e NS5 (7J7U).	100µg/ml - 64,5% de inibição	CORREIA <i>et.al</i> , 2019
Nobiletina	Flavona		Sim		Sintético	In vitro - A: Inibição do efeito citopático em células VERO E6 (ensaio de placa e imunofluorescencia ), B: Título viral em VERO E6	A: 250µg/ml ≈ 7% de inibição, B: 250µg/ml - 4log10 de inibição.	LIN <i>et.al</i> , 2017
Pectolarina	Flavona	Sim			Isolado de fonte natural	In silico - Ancoragem na proteína NS5 e NS2B/NS3 (2J7U e 2FOM)		BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022
Pedaltina	flavona			Sim	Isolado de <i>Pterogyne nitens</i>	In silico e in vitro - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (5YOD); A: Inibição da atividade de protease B: FFU (Focus forming units) em cel VERO ATCC CCL-81	A: 200µg - 100% de inibição, CI50= 34µg; B: 500µg - Redução quase total de 100 FFU/ml de Zika	LIMA <i>et.al</i> , 2021

Pinocebrina	flavanona			Sim	Sintético	In vitro - Ensaio de viabilidade celular e redução de placas, teste qRT-PCR e Wersten Blotting em células JEG-3.	156 mcg/ml resultou em 0,7 copias de RNA viral/ml; CI50= 17,4µg/ml	LEE <i>et.al</i> , 2019
Pinostronbina	Flavanona	Sim			Não se aplica	In silico - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (2FOM).		BHATTARAI <i>et.al</i> , 2022
Prunetin	Flavanona	Sim			Sintético	In silico - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (2FOM).		QAMAR <i>et.al</i> , 2017
Quercetagetina	Flavonol		Sim		Sintético	In vitro -Inibição da ligação viral às células VERO	IC50= 8,050µg/ml	LANI <i>et.al</i> , 2016
Quercetina	Flavonol	Sim			Isolado de folhas de <i>Hottunya Cordata</i> / Extrato de <i>Spondia mombin</i> e	In vitro e in silico - A: Neutralização por redução de placa PRNT com Fibroblastos BHK-21; B: Inibição da replicação viral por ensaio padrão de redução do efeito	A: 500µg/ml até 15,63µg/ml - CI50= 176µg/ml; B: 500µg/ml - 50 % de inibição.	CHIEW <i>et.al</i> , 2016; SALEH <i>et.al</i> , 2021; FATRIANSYAH <i>et.al</i> , 2022

					<i>Spondia tuberosa</i>	citopático em células C6/36 ; Ancoragem na proteína RdRp (3VWS).		
Quercetina	flavonol			Sim	Isolado de <i>Pterogyne nitens</i>	In silico e in vitro - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (5YOD); A: Inibição da atividade de protease B: FFU (Focus forming units) em cel VERO ATCC CCL-81	A: 200µg - 100% de inibição da protease, CI50= 5µg; B: 250µg - redução quase total de 100 FFU/ml de Zika	LIMA <i>et.al</i> , 2016
Quercetina	Flavonol			Sim	Sintético/ Derivado de <i>Psidium guajava</i>	In vitro e in silico - Inibição do efeito citopático (EPC) em células BHK-21 e VERO ATCC / Docking Molecular	200µg/ml - 25% de inibição	LANI <i>et.al</i> , 2016; SHARMA <i>et.al</i> , 2021

Quercitrina	Flavonol	Sim			Isolado de folhas de <i>Hottunya cordata</i>	In vitro - Neutralização por redução de placa PRNT com Fibroblastos BHK-21	500µg/ml até 15,63µg/ml - CI50= 467,27µg/ml	CHIOW <i>et.al</i> , 2016
Rutina	Flavonol	Sim			Extrato de <i>Spondia mombin</i> e <i>Spondia tuberosa</i>	In vitro - Inibição da replicação viral por ensaio padrão de redução do efeito citopático em células C6/36.	500µg/ml - 68,42% de inibição	SALEH <i>et.al</i> , 2021
Rutina	Flavona			Sim	Isolado de <i>Pterogyne nitens</i>	In silico e in vitro - Ancoragem na proteína NS2B/NS3 (5YOD); A: Inibição da atividade de protease B: FFU (Focus forming units) em cel VERO ATCC CCL-81	A: 200µg - 95,4% de inibição da protease, CI50= 139µg; B: Não apresentou atividade FFU	LIMA <i>et.al</i> , 2021
Sllimarina	Flavonolignana	Sim			Isolado do extrato de <i>Sylibum marianum</i>	In vitro e in silico. A - Redução dos focos virais e qRT-PCR; B - Inibição da progene viral e qRT-PCR; C -Bloqueio da ligação viral á célula. D- Inibição da entrada viral.	A: 200µg/ml - 95,13% de redução e CI50=68,94µg/ml e CI50= 18,48mcg/ml para qRT-PCR; B: Não inibiu a progene	LOW <i>et.al</i> , 2021



						Técnicas FFURA e pRT-PCR em células VERO. Ancoragem na proteína E (1UZG).	viral; C: 200µg/ml - 51,63% de bloqueio; D: 200µg/ml - 72,46% de inibição.	
Silimarina	Flavonolignana		Sim		Sintético	In vitro -A: Inibição do efeito citopático (EPC), B: Inibição da replicação (PCR); C: Inibição da replicação pós entrada em células BHK-21 e VERO ATCC	A: 100µg/ml - 99% de inibição de EPC, B: 100µg/ml - 93,4% de RNA; C: 100µg/ml - 99% de inibição, CI50= 16,9µg	LANI <i>et.al</i> , 2015
Soforaflavanona G	Flavanona	Sim			Isolado das raízes de <i>Sophora flavescens</i>	In vitro - Inibição da polimerase em células Huh 7.5 e IHH, Ensaio RdRp	0,2 a 167µg/ml - IC50=14,5µg/ml	SZE <i>et.al</i> , 2017
Soforaflavanona G	Flavanona			Sim	Isolado das raízes de <i>Sophora flavescens</i>	in vitro - Ensaio RdRp células Huh 7.5 e IHH.	0,2 a 167µg/ml apresentou IC50=22,6µg/ml	SZE <i>et.al</i> , 2017

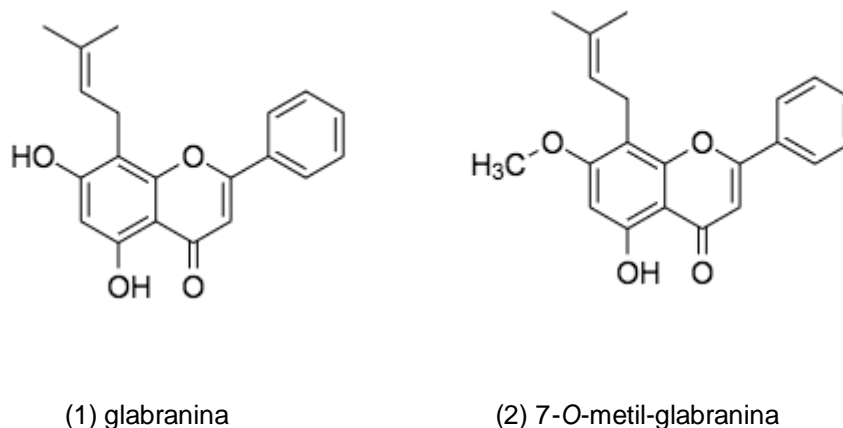
Fonte: O autor (2023)

### 2.3.1 Flavonoides com atividade antiviral contra dengue

De acordo com o levantamento realizado, flavanona e flavonol foram as classes mais vistas com potencial efeito antiviral contra a dengue (Gráfico 1). As flavanonas que demonstraram desempenho *in vitro* significativo foram os derivados prenilados de naringenina: glabranina, 7-O-metil-glabranina e soforoflavanona G. Estudos indicam que várias flavanonas derivadas demonstraram atividade biológica, como por exemplo, agentes citotóxicos, antioxidante e fitoestrógeno (FLORES et.al, 2020).

A glabranina e 7-O-metil-glabranina são encontradas em *Thepsoria madrensis*, *Sophora tomentosa* e *Annona squamosa* (PubChem, 2023). A glabranina é um derivado da pinocembrina, possui dois grupos hidroxilas na posição 5 e 7 e um grupo prenil na posição 8, enquanto a 7-O-Metil-glabranina, apresenta uma metoxila na posição 7.

Figura 6- Glabranina e 7-O-metil-glabranina



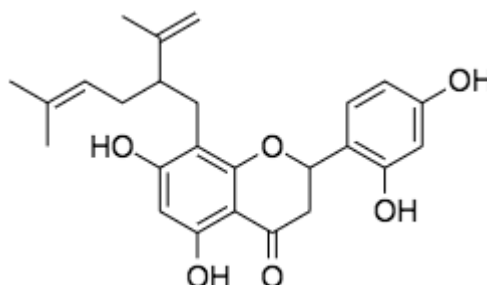
Fonte: Adaptado de Pubchem

Segundo Sanchez et.al, glabranina e 7-O-metil-glabranina isolados de *Thepsoria madrensis* demonstraram efeitos antivirais dose-dependente satisfatórios em ensaio *in vitro* sobre DENV, testados em células LLC-MK. O ensaio utilizado para a determinação da atividade antiviral foi por redução de placa, que consiste em uma técnica utilizada para medir a eficácia de compostos antivirais ou tratamentos na redução da formação ou tamanho de placas virais, que são as zonas formadas em

uma cultura celular quando ocorre a infecção e multiplicação viral. Ao analisar o número e o tamanho de placas formadas na presença do composto, podemos ter uma noção sobre sua atividade antiviral. A glabranina na concentração de 12µg reduziu 53,9% da replicação intracelular, enquanto que uma concentração maior de 25 µg/mL reduziu 75% da replicação viral. Entretanto, quando o teste foi realizado em uma concentração de 6 µg/mL, a glabranina não evidenciou efeito antiviral, diferente da 7-O-metil-glabranina, que na mesma concentração reduziu 10% da replicação. Em concentrações maiores, como 25 µg/mL, a 7-O-metil-glabranina chegou a reduzir 75% da replicação viral. Pode-se observar que a replicação viral é afetada de maneira dose-dependente. Ao comparar a atividade da glabranina e 7-O-metil-glabranina com outros flavonoides não prenilados, foi visto que estes demonstraram maior atividade inibitória da replicação do que aqueles que não possuíam a porção prenil. (SANCHEZ et.al, 2000).

A soforaflavanona G é uma das principais flavanonas isoladas das raízes secas de *S. flavescens*, que pode ser encontrada também em *Sophora Stenophylla* e *Sophora moorcroftiana* (PUBCHEM, 2023). É conhecido por possuir atividades antimaláricas, antimicrobianas, antivirais e antioxidantes, e inibe a produção de óxido nítrico e prostaglandina E2 em células RAW tratadas com lipopolissacarídeos (OLIVEIRA et.al, 2019). Possui estrutura semelhante a da naringenina, porém, contém um grupo hidroxila na posição 2 e um grupo lavandulil na posição 8 (Pubchem, 2023).

Figura 7 - soforaflavanona G



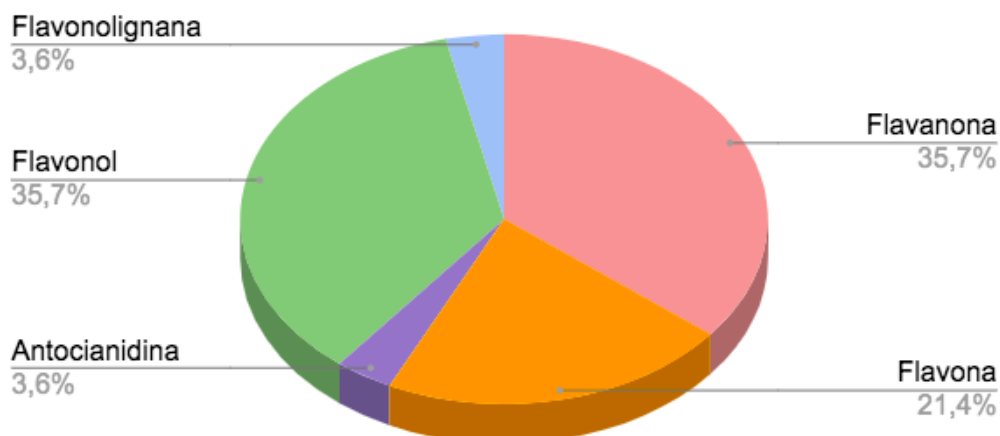
(3) soforaflavanona G

Fonte: Adaptado de Pubchem

A soforoflavanona G isolada das raízes de *Sophora flavescens* foi avaliada por Sze e colaboradores por meio de estudos in vitro em células A549. Ensaio de citometria de fluxo foi realizado para a identificação de expressão de proteína do envelope de dengue, proteína E, com o intuito de avaliar a capacidade de pré-tratamento de soforoflavanona G. AS células A549 foram previamente tratadas com doses crescentes de soforoflavanona G e após um período de 8 horas foram infectadas com dengue vírus. Os resultados do ensaio mostraram que 5 µg/ml reduziu a expressão de proteína E de 14.17% para 14%, 10 µg/ml reduziu para 10.40% e 20µg/ml reduziu para 0.60%. (SZE et.al, 2017).

Para entender melhor em que nível da infecção a soforaflavanona G pode agir, foi realizado também um ensaio de tratamento após 5 horas de infecção com 20µg. Os resultados demonstraram redução na expressão de proteína E de 35,80% para 7,43%. Para avaliar a capacidade de soforoflavanona G interferir no ciclo de vida pós entrada, foi realizado um ensaio de RdRp (RNA dependente de RNA polimerase), que refere-se a um ensaio enzimático usado para medir a atividade da RNA polimerase dependente de RNA. A RdRp é uma enzima essencial envolvida na replicação de vírus de RNA, que não possuem a capacidade de replicar seus genomas de RNA usando apenas a maquinaria celular do hospedeiro. Neste ensaio, concentrações de 0,2 a 167µg de soforaflavanona G foi adicionado via in vitro e apresentado o valor de CI50=14,48µg, demonstrando que a atividade de polimerase foi inibida (SZE et.al, 2017). Os flavonoides com grupamento lavandulil tem recebido uma atenção crescente, devido atividades biológicas observadas, como: antimicrobianas, antiinflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e antidiabéticas (LI et.al, 2020).

Gráfico 1 - Principais classes de flavonoides com atividade antiviral contra DENV e seus percentuais de ocorrência na busca realizada.



Fonte: O autor (2023).

#### 2.3.1.2 Análise ADMET de Glaranina, 7-O-metil-glabranina e Soforoflavanona G.

Para avaliar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas das flavanonas escolhidas, foi utilizada a plataforma SwissADME, que oferece um conjunto de modelos preditivos para tais propriedades, além de semelhança com drogas e facilidade de desenvolver um fármaco a partir de tal composto (DAINA et.al, 2017). Em conjunto, foi utilizada a plataforma vNN-ADMET que também oferece predições de propriedades para candidatos a fármaco, oferecendo preditivos importantes como citotoxicidade, mutagenicidade, cardiotoxicidade, interações, estabilidade microssomal e probabilidade de causar lesão hepática induzida por drogas (SCHYMAN et.al, 2017).

Um dos parâmetros observados é o LogP, que está relacionado com a lipofilicidade do fármaco, que é uma propriedade importante para a avaliação da solubilidade, absorção, penetração na membrana, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição e penetração nos tecidos. Este é um parâmetro que está presente na regra dos 5 de Lipinski (Drugbank, 2023). Fármacos que apresentam maior coeficiente de partição, possuem maior afinidade pela fase orgânica, apresentando maior permeabilidade pelas membranas hidrofóbicas e melhor biodisponibilidade, porém, é necessário que haja um equilíbrio entre a hidrossolubilidade e a lipossolubilidade, um

LogP muito baixo ou muito alto caracteriza baixa biodisponibilidade. Estudos indicam que a faixa de 1 a 3 compreende uma lipofilicidade ótima e podemos observar que a Glabranina apresenta um LogP de 3.65, sendo considerado mais favorável do que os demais compostos. Para a avaliação diretamente relacionada à solubilidade em água da molécula, tem-se os parâmetros de logS, segundo os dados obtidos pelo SwissADME, a escala de LogS é representada da seguinte maneira: insolúvel < -10 < pouco < -6 < moderadamente < -4 < solúvel < -2 < muito < 0 < altamente solúvel em água. Este parâmetro nos permite prever uma menor ou maior solubilidade em água. Segundo os dados oferecidos pelo SwissADME, a glabranina e a 7-O-metil-glabranina são moderadamente solúveis em água, enquanto que a soforaflavanone G é pouco solúvel (Tabela 2).

Uma avaliação de suma importância é a absorção gastrointestinal, refere-se ao processo pelo qual os medicamentos administrados por via oral são absorvidos na corrente sanguínea a partir do trato gastrointestinal. Esta absorção é um passo crucial na determinação da biodisponibilidade e eficácia de medicamentos administrados por via oral (VERTZONI et.al, 2019). Todas as flavanonas em questão apresentaram alta absorção gastrointestinal, indicando uma boa biodisponibilidade e eficácia por meio da administração oral. A barreira hematoencefálica (BHE) é responsável por impedir ou dificultar a entrada de substâncias no sistema nervoso central (SNC), é uma predição importante para saber se determinada molécula atua a nível de SNC. A glabranina e a 7-O-metil-glabranina são permeáveis à BHE, enquanto que a soforoflavanona G não (Tabela 2).

A glicoproteína P (P-gp) é uma glicoproteína de superfície que atua como uma bomba de efluxo, impedindo a entrada do fármaco na célula, dessa maneira, uma molécula que é substrato da glicoproteína P está atrelada com resistência, necessitando de doses maiores do fármaco para atingir uma concentração efetiva devido o efluxo. Os compostos debatidos neste tópico não são substratos de glicoproteína P (Tabela 2).

A regra de Lipinski diz respeito a um conjunto de preceitos que mostram características estruturais comuns entre fármacos que apresentam uma boa biodisponibilidade oral, que são: Peso molecular <500 Da, Presença de número  $\leq 5$  grupos doadores de ligação de hidrogênio, presença de número  $\leq 10$  grupos aceptores de ligação de hidrogênio e LogP  $\leq$ . Baseado nestes parâmetros, compostos que apresentam 2 ou mais violações das regras, possuem grande chance de serem

pouco permeáveis (Amaral et.al, 2018). Glabranina, 7-O-metil-glabranina e soforoflavanona G não apresentaram violações para a regra de Lipinski (Tabela 2).

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas e druglikeness de Glabranina, 7-O-metil-glabranina e soforoflavanona G

	Peso molecular	Log P (consenso)	Log S/ (classe (ESOL)	Absorção GI	Permeação BHE	Substrato P-gp	Lipinski
Glabranina	324.37 g/mol	3.65	-4.97	Alta	Sim	Não	0
7-O-metil-glabranina	338.40g/mol	4.04	-5.18	Alta	Sim	Não	0
Soforaflavona G	424,49 g/mol	4.24	-6	Alta	Não	Não	0

Fonte: Adaptado de SwissADME

Segundo as previsões vNN-ADMET, A avaliação da estabilidade microssomal é utilizada para verificar se um composto é metabolizado muito rapidamente, afetando que o fármaco alcance concentrações terapêuticas. Moléculas que são metabolizadas em 30 minutos ou mais são consideradas estáveis. A glabranina, 7-O-metil-glabranina e a soforaflavanona G apresentaram estabilidade microssomal, sendo um dado favorável, pois, as moléculas não são metabolizadas tão rapidamente, sendo capazes de alcançar concentrações significativas.

As CYPs são um grande grupo de enzimas que são responsáveis pela biotransformação de muitos fármacos, dessa maneira, a interação com essas enzimas podem resultar em diminuição da eficácia terapêutica e até aumento da toxicidade e interação medicamentosa (POÇA, 2013). A glabranina apresentou inibição de todas as CYPs, o que é preocupante pois aumenta a possibilidade de interação medicamentosa com fármacos que sejam substratos dessas isoformas. A 7-O-metil-glabranina inibiu apenas as CYPs 2C19, 2C9 e 3A4, enquanto que a sophoraflavanona G inibiu apenas a CYP2C9 e CYP3A4 (Tabela 3).



Tabela 3 - Dados farmacocinéticos de Glabranina, 7-O-metil-glabranina e Soforoflavanona G

	Estabilidade microssomal (MLH) t1/2 > 30 min	Inibe CYP1A2	Inibe CYP2C1 9	Inibe CYP2C9	Inibe CYP2D6	inibe CYP3A4
Glabranina	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7-O-metil-glabranina	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Soforoflavanona G	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim

Fonte: Adaptado de vNN-ADMET e SwissADME

A avaliação de lesão hepática induzida por drogas (DILI - Drug induced liver injury) mostra se um fármaco possui a capacidade de causar danos ao fígado, comprometendo sua função. Dentre as flavanonas mencionadas, apenas glabranina apresentou possibilidade de DILI. Para os demais parâmetros, todos os compostos não apresentaram atividade citotóxica em células HepG2, logo, não causam danos às células. A avaliação de possibilidade de cardiotoxicidade é feita por meio de teste de bloqueio do canal hERG. O canal do gene humano ether-a-go-go-related (hERG), também conhecido como canal Kv11.1, é uma proteína que desempenha um papel crucial na atividade elétrica do coração. É um canal iônico de potássio responsável pela fase de repolarização do potencial de ação cardíaca, controlando o intervalo QT do eletrocardiograma. O bloqueio do canal hERG por medicamentos pode ocasionar em síndrome do QT longo acarretando em quadro de taquicardia ventricular tipo torsades de pointes (BUTLER et.al, 2020; MITCHELL, 2023).

Todos os flavonoides em questão não apresentaram cardiotoxicidade, o que é de grande importância para não afetar as funções cardíacas. O teste AMES, também conhecido como teste de mutagenicidade bacteriana, é um ensaio utilizado para avaliar o potencial mutagênico de substâncias químicas. O objetivo do teste Ames é identificar substâncias que possam causar mutações em material genético, como o DNA, de bactérias. Essas mutações podem ser um indicativo do potencial carcinogênico dessas substâncias, uma vez que muitos agentes carcinogênicos também são mutagênicos (GONÇALVES, 2016). Por meio dessa avaliação, pode-se

verificar que glabranina, 7-O-metil-glabranina e soforoflavanona G não são mutagênicos, não causam danos genéticos às células (Tabela 4).

Tabela 4 - Toxicidade de Glabranina, 7-O-metil-glabranina e soforoflavanona G

	Lesão hepática induzida (DILI)	Citotoxicidade HepG2	Cardiotoxicidade (Bloqueio canal hERG)	Mutagenicidade (Teste de AMES)
Glabranina	Sim	Não	Não	Não
7-O-metil-glabranina	Não	Não	Não	Não
Soforoflavanona	Não	Não	Não	Não

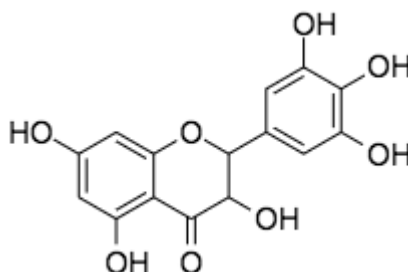
Fonte: Adaptado de vNN-ADMET

### 2.3.2 Flavonoides com atividade antiviral contra zika

Nos estudos voltados para a atividade antiviral contra zika vírus, foi observado a maior incidência da classe das flavonas e flavonol (Gráfico 2). Sendo escolhidos para a discussão a baicaleína e miricetina.

Zou e colaboradores realizaram ensaios para avaliar a atividade antiviral do flavonol miricetina e outros compostos fitoquímicos. A miricetina já foi descrita contendo atividades antioxidantes, anticancerígenas, antidiabéticas e anti-inflamatórias, estudos sugerem que ela apresenta benefícios contra alzheimer e parkinson. Ela está presente principalmente nas famílias Myricaceae, Anacardiaceae, Polygonaceae, Pinaceae e Primulaceae (SEMWAL et.al, 2016). A miricetina é uma flavona substituída por grupos hidroxilas nas posições 3, 3', 4', 5, 5' e 7.

Figura 8 - Miricetina



(4) Miricetina

Fonte: Adaptado de Pubchem

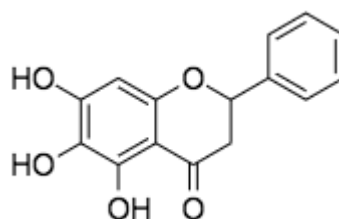
Foi feito um ensaio por redução de placa, que consiste em uma técnica utilizada para medir a eficácia de compostos antivirais ou tratamentos na redução da formação ou tamanho de placas virais, que são as zonas formadas em uma cultura celular quando ocorre a infecção e multiplicação viral. Ao analisar o número e o tamanho de placas formadas na presença do composto, podemos ter uma noção sobre sua atividade antiviral. Esse ensaio foi realizado em diferentes estágios sendo o composto adicionado após a incubação com o vírus, antes da infecção e simultaneamente com a entrada, e foi visto que 50µg/ml de miricetina reduziu o número de placas principalmente no estágio após a incubação com o vírus, indicando uma possível inibição da entrada viral nas células hospedeiras.

Também foi realizado o teste de RT-PCR, técnica utilizada para quantificar os níveis de RNA em uma amostra, demonstrando redução nos níveis de RNA, reduzindo a infectividade em  $\approx 48\%$ . A miricetina também demonstrou inibir a replicação de zika de maneira dose dependente, evidenciado  $CI_{50}=0,58\mu g$  contra a infecção. Para a avaliação de inibição da replicação foi realizado um ensaio de imunodeteção, onde ocorre a identificação de proteínas através da ligação a anticorpos específicos, que neste caso foi o zikv NS1, logo, houve inibição da proteína NS1 de zika vírus. O ensaio mostrou que  $10\mu g$  de miricetina inibiu 99% de NS1 (ZOU et.al, 2020).

Lim e colaboradores realizaram uma pesquisa para averiguar o efeito inibitório de alguns flavonoides em relação a protease NS2B-NS3. Ensaio de atividade enzimática, utilizado para mensurar a atividade de enzimas foi realizado para verificar o efeito inibitório desses flavonoides, dentre eles a miricetina foi utilizada, demonstrando  $CI_{50}=22\mu g$  e inibição de 88% de NS2B-NS3 com  $100\mu g/ml$ . Ao comparar os resultados de  $CI_{50}$  verificou-se que a concentração inibitória diminuía conforme maior número de hidroxilas na molécula, evidenciando uma relação estrutura-atividade, também foi relacionada a atividade antiviral a presença da dupla ligação C2=C3 no anel B (LIM et.al, 2016).

A baicaleína é uma flavona que pode ser encontrada nas seguintes espécies: *Scutellaria baicalensis*, *Erigeron breviscapus* e *Oroxylum indicum*. Foi vista atividade antitumorais, antioxidantes, neuroprotetora, anti-inflamatória e antibacteriana, além de atividade antiviral relacionados a este composto (TIAN et.al, 2028; WU et.al, 2018). A baicaleína é uma flavona que apresenta grupos hidroxila nas posições 5, 6 e 7.

Figura 9- Baicaleína



(5) Baicaleína

Fonte: Adaptado de Pubchem

Segundo Sawadpongpan e colaboradores estudos *in vitro* com a baicaleína obtiveram  $CE_{50}=124,88\mu\text{g}$ , para esta avaliação células A549 foram infectadas com zika e depois tratadas com baicaleína e realizado um ensaio de placa para verificação do título viral (concentração de partículas virais presente em uma amostra). O ensaio mostrou redução da produção viral de maneira dose dependente. Além disso, foi realizado um teste de tempo adicional para avaliar em qual estágio da replicação a baicaleína fez mais efeito numa concentração de  $100\mu\text{g}$ .

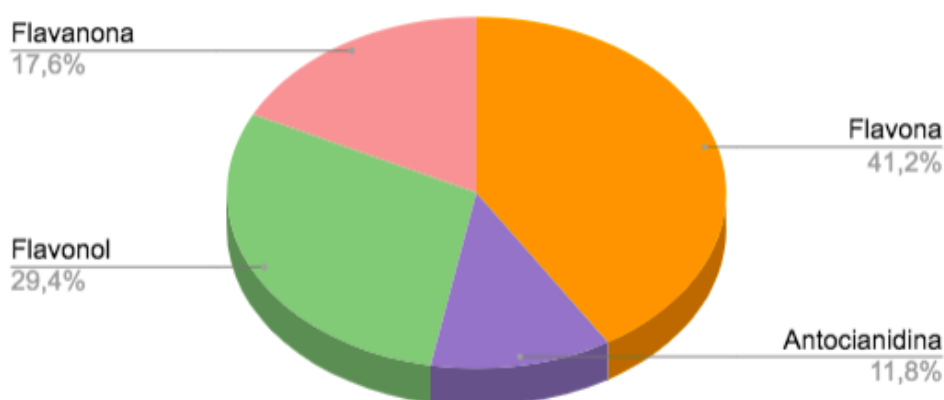
O teste em questão foi realizado de três maneiras: pré-tratamento, co-tratamento e pós-tratamento das células infectadas com zika. Para esses testes, foram realizados ensaio de citometria de fluxo para avaliar o nível de infecção viral, ensaio de placa para estimar a quantidade de vírus produzido e número de cópias de genoma viral foi analisado por RT-PCR. Os resultados foram significativos para co-tratamento, quando as células foram infectadas na presença da droga, demonstrando efeito na etapa de adsorção e entrada viral. Para os ensaios realizados, demonstrou-se redução de  $\approx 25\%$  da infectividade, redução de partículas infecciosas de  $10^{(7)}$  PFU/ml para  $\approx 10^{(6)}$  PFU/ml, enquanto que a redução do número de cópias do genoma viral foi de  $10^{(10)}$  para  $\approx 10^{(9)}$  cópias/ml.

Também obteve-se resultados chamativos para o ensaio realizado pós-tratamento, exibindo redução de  $\approx 62\%$  da infectividade, redução de partículas infecciosas de  $10^{(7)}$  PFU/ml para  $\approx 10^{(6)}$  PFU/ml, e diminuiu o número de cópias de genoma viral em  $\approx 10^{(9)}$  cópias por/ml. Este ensaio foi realizado em uma variação de tempo de pós -infecção de 0, 1,3,6 e 9 horas e os resultados apresentados tiveram diferença mínima de variação.

Apesar dos efeitos vistos, o que mais mostrou significância foi a redução de expressão de proteínas, analisado por meio de ensaio de Western blot. Este ensaio consiste na detecção de proteínas específicas. Observou-se uma redução de 80% de expressão de proteínas NS1 e E quando tratadas com  $100\mu\text{g}$  de baicaleína durante a infecção, enquanto que a expressão de ambas as proteínas foi reduzida com o tratamento realizado 0 horas após a infecção e apenas a proteína E sofreu redução quando tratada 1 hora após a infecção (SAWDPONGPAN et.al, 2023). Dessa forma, podemos observar um potencial antiviral da baicaleína contra zika vírus, além de em estudos anteriores ter demonstrado também efeito antiviral contra vírus da encefalite japonesa e dengue (JOHARI et.al, 2012; ZANDI et.al, 2012).

O mecanismo de ação da baicaleína sobre o zika vírus é desconhecido, porém, estudos realizados por Katsuhiko Ono e colaboradores, demonstrou que a presença tanto da dupla ligação insaturada entre as posições 2 e 3 do anel pirona do flavonoide quanto dos três grupos hidroxila introduzidos nas posições 5, 6 e 7, foram um pré-requisito para a inibição da atividade da transcriptase reversa do vírus da leucemia murina (ONO et.al, 1990) além de inibir a integrase de HIV com  $CI_{50} = 4,3\mu g$  (AHN et.al, 2001).

Gráfico 2- Principais classes de flavonoides com atividade antiviral contra ZIKAV e seus percentuais de ocorrência na busca realizada.



Fonte: O autor (2023).

### 2.3.2.1 Análise ADMET de Miricetina e Baicaleína

Ao avaliar os parâmetros físico-químicos e ADME pelo SwissADME, foi visto que a miricetina é uma molécula que apresenta baixo LogP, demonstrando ter uma menor lipofilicidade, o que pode dificultar a permeabilidade por membranas hidrofóbicas, este resultado condiz com a característica de baixa absorção gastrointestinal e boa solubilidade em água. Já a baicaleína, apresenta um valor mais elevado de LogP, que se encontra entre 1 a 3, indicando boa lipofilicidade e possível equilíbrio lipofílico/hidrofílico. Dessa forma, a molécula consegue ser dissolvida no conteúdo gastrointestinal, cai em solução percorrendo as fases farmacocinéticas e farmacodinâmica, possui afinidade adequada por fases orgânicas, apresentando permeabilidade pelas membranas hidrofóbicas e conseqüentemente, maior biodisponibilidade. Essas diferenças podem ser observadas por meio das estruturas

dessas moléculas, a miricetina possui 6 grupos hidroxilas, isso a torna mais suscetível a realizar ligações de hidrogênio, aumentando sua solubilidade em água, enquanto que a baicaleína apresenta apenas 3 grupos hidroxilas.

Ambos os compostos não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), não realizando efeitos a nível de SNC e não são substratos para glicoproteína (P-gp), facilitando a entrada do fármaco na célula e evitando possibilidade de toxicidade por altas dosagens. A Miricetina apresentou uma violação para regra de Lipinski, a molécula apresenta 6 doadores de ligação de H, e a regra preconiza até 5 grupos doadores, podendo dificultar a biodisponibilidade oral, já a baicaleína não possui nenhuma violação, sendo mais fácil de ser um protótipo e futuro fármaco (tabela 5).

Tabela 5 - Propriedades físico-químicas e druglikeness de miricetina e baicaleína.

	Peso molecular	Log P (consenso)	Log S/ (classe (ESOL)	Absorção GI	Permeação BHE	Substrato P-gp	Lipinski
Miricetina	318.24 g/mol	0.79	-3.01	Baixa	Não	Não	1
Baicaleína	270.24 g/mol	2.24	- 4.03	Alta	Não	Não	0

Fonte: Adaptado de SwissADME

Segundo os dados farmacocinéticos apresentados na tabela 6, pode-se observar que a miricetina e a baicaleína apresentam estabilidade microsossomal, indicando uma metabolização mais estável e não tão rápida, facilitando o alcance de concentrações terapêuticas. A miricetina inibe a CYP1A2 e CYP3A4, enquanto que a baicaleína inibe a CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, sendo necessário um cuidado quanto a interação medicamentosa com fármacos que são substratos dessas isoformas (tabela 6).

Tabela 6 - Dados farmacocinéticos de miricetina e baicaleína.

	Estabilidade microsossomal (MLH) $t_{1/2} > 30$ min	Inibe CYP1A2	Inibe CYP2C19	Inibe CYP2C9	Inibe CYP2D6	inibe CYP3A4
Miricetina	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Baicaleína	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim

Fonte: Adaptado de vNN-ADMET e SwissADME

Quanto à avaliação de toxicidade, ambas as flavonas não causam lesão hepática induzida, sendo seguras para o fígado. Não apresentam citotoxicidade e cardiotoxicidade, porém, a miricetina apresentou mutagenicidade, sendo uma importante avaliação para eliminar a possibilidade de mutações genéticas anormais nas células, podendo ocasionar em câncer (Tabela 7).

Tabela 7 - Toxicidade de miricetina e Baicaleína.

	Lesão hepática induzida (DILI)	Citotoxicidad e HepG2	Cardiotoxicidade (Bloqueio HERG)	Mutagenicidade (Teste de AMES)
Miricetina	Sim	Não	Não	Sim
Baicaleína	Sim	Não	Não	Não

Fonte: Adaptado de vNN-ADMET

### 2.3.3 Flavonoides com atividade antiviral contra chikungunya

Nas pesquisas direcionadas para flavonoides com atividade anti-chikungunya, foi visto uma maior recorrência da classe das flavonas. Dentre as flavonas vistas na revisão, destacam-se a baicaleína, luteolina e apigenina, estando as duas últimas presentes no extrato etanólico de *Cynodon dactylon*.

Estudos demonstraram a eficácia da baicaleína contra o vírus chikungunya. Lani e colaboradores realizaram diversos ensaios para esta avaliação, sendo um desses a atividade antiviral da baicaleína por meio de ensaio celular baseado em replicon de chikungunya. Este ensaio consiste em sistemas sub genômicos em que os genes que codificam proteínas estruturais são substituídos por um gene repórter, permitindo a identificação de inibidores da replicação viral através da medição da atividade da proteína repórter (POLICASTRO, 2022). A linha celular de replicon chikv BHK-21 foi utilizada para avaliar a atividade da baicaleína e outros compostos contra a atividade do complexo de replicase de chikungunya, o tratamento das células foi feito por meio de concentrações crescentes do composto e avaliada a concentração inibitória média. Marcadores de renila luciferase (Rluc), que são codificados pelo replicon de chikv usado, foi utilizado para rastrear se o composto de interesse interfere ou não na replicação do vírus, os resultados mostraram que, a partir de 25µg, houve



inibição de aproximadamente de 19% da atividade de Rluc e 100µg inibiu ≈15% da atividade Rluc, isso mostra que na presença dessas concentrações de baicaleína houve inibição da replicação viral, o CI50=3,243µg/ml foi estimado (LANI et.al, 2016).

Ensaio de placa de redução de produção viral por RT-PCR, técnica utilizada para quantificar os níveis de RNA em uma amostra, no estágio de pós-entrada do vírus demonstrou valores significativos. Para esta avaliação foi utilizada células VERO, que foram inoculadas com vírus chikungunya e cultivadas por 2 horas antes do tratamento com concentrações crescentes de baicaleína, depois de 2 dias o ensaio de redução de produção viral foi realizado, exibindo atividade antiviral no estágio pós-entrada da infecção, apresentando CI50= 1,891µg/ml. Visando avaliar em qual momento o composto exerce sua atividade antiviral, o ensaio de tempo de adição também foi realizado, sendo feito um pré-tratamento 1 hora e 2 horas antes da inoculação, o cotratamento sendo tratadas no mesmo tempo da inoculação e pós tratamento o composto foi adicionado 2,3,4 ou 5 horas a após a infecção. Os resultados obtidos mostraram que a baicaleína inibiu eficientemente o chikv nos estágios antes da infecção, reduzindo o número de cópias de RNA ou no cotratamento.

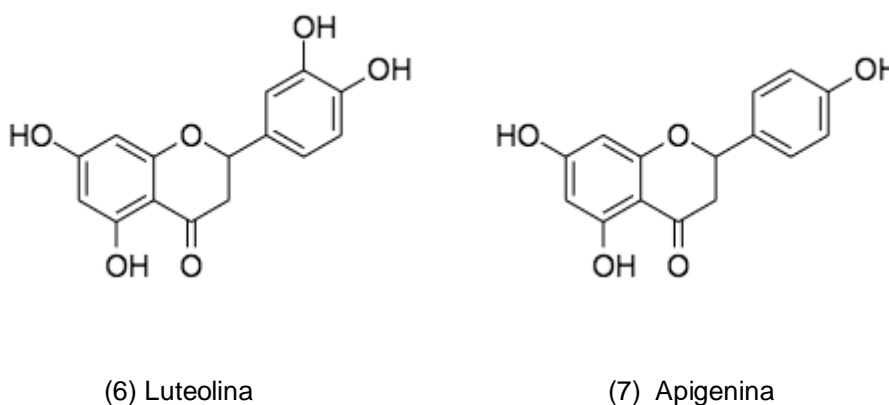
A atividade de inativação do chikv também foi avaliada por meio de ensaio de redução viral por RT-PCR, neste ensaio a suspensão viral tratada com baicaleína em diferentes concentrações foi inoculada para avaliar os efeitos contra a adsorção viral. Baicaleína demonstrou atividade dose-dependente e CI50=52,71µg/ml. Ensaio de western blot, que consiste na detecção de proteínas específicas, demonstrou que a baicaleína na concentração de 100µg/ml inibiu significativamente as proteínas nsp3 e nsp1 (LANI et.al, 2016).

Estudos realizados por Murali e colaboradores demonstraram que a fração etanólica do extrato de *Cynodon Dactylon* possui como principais fitoquímicos as flavonas luteolina e apigenina. A luteolina pode ser encontrada em vegetais, frutas e ervas medicinais, incluindo brócolis, folhas de cebola, cenoura, pimentão, repolho, casca de maçã, e espécies como *Chrysanthemum indicum* var. *albescens*, *Codariocalyx motorius* e *Artemisia asiática* Nakai (AZIZ et.al, 2018). É caracterizada A luteolina é uma flavona que contém grupos hidroxila em carbonos 3',4',5,7, e essa configuração química, juntamente com a presença de uma ligação dupla de 2-3 carbonos, demonstrou ser responsável por sua atividade bioquímica e propriedades

biológicas, como por exemplo, atividade antioxidante. A presença do grupo -OH na posição C3' distingue a luteolina da apigenina (CARPORALI et.al, 2022).

Ela exibe diversas utilidades para a saúde, como atividade antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora. Plantas ricas em luteolina são frequentemente usadas na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças, como hipertensão, distúrbios inflamatórios e câncer (JUSZCZAK et.al, 2019).

Figura 10- luteolina e Apigenina



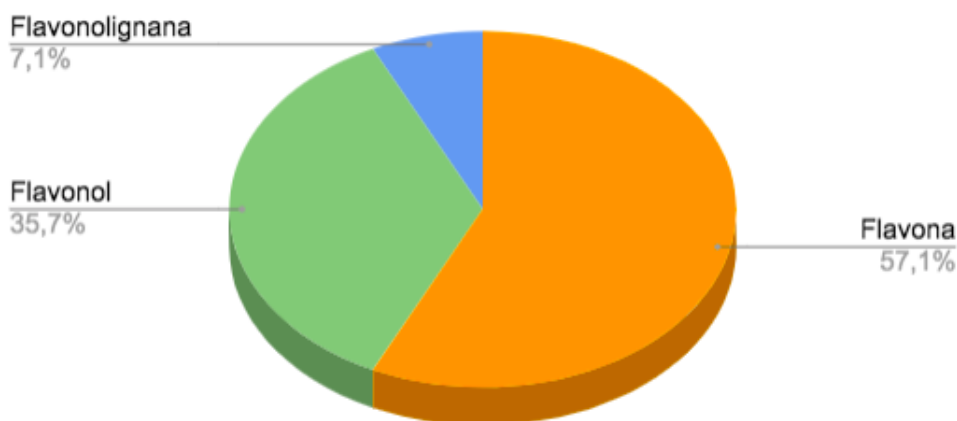
Fonte: Adaptado de Pubchem

A apigenina é relacionada a inúmeras atividades biológicas, como efeitos citostáticos e citotóxicos nas várias células cancerígenas, previne a aterogênese, hipertensão, hipertrofia cardíaca, lesão cardíaca induzida por isquemia e miocardite autoimune, protege a lesão hepática induzida por produtos químicos, inibe a asma, fibrose pulmonar, melhora a pancreatite, diabetes tipo 2, osteoporose e artrite (ZHOU et.al, 2016). Pode ser encontrada principalmente em plantas pertencentes às Asteraceae, como as pertencentes aos gêneros *Artemisia*, *Achillea*, *Matricaria* e *Tanacetum* (SALEHI et.al, 2019).

O extrato etanólico de *Cynodon Dactylon* foi preparado e a partir dele foi isolado as frações ativas por meio de cromatografia em coluna de sílica gel, as frações foram reconstituídas e concentradas para verificação da atividade antiviral in vitro, as frações que demonstram ação antiviral contra chikungunya foram submetidas a HPLC. A identificação dos compostos ativos foi realizada por meio de análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Estas práticas revelaram que a Luteolina e a apigenina são os fitoconstituintes predominantes na fração etanólica.

A avaliação da atividade antiviral da fração etanólica foi vista pela capacidade de inibição do efeito citopático (EPC) de chikv na célula VERO utilizada. As células foram tratadas em concentrações crescentes de 5µg, 10µg, 25µg, 50µg, 75µg, 100µg, 150µg e 200µg/ml. Depois de 72 horas a viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT. As concentrações de 10µg inibiu 68% da ECP, 25µg inibiu 88% e 50µg inibiu 98%. O ensaio de RT-PCR e a amplificação de produtos gênicos da proteína E2 em gel de agarose mostraram que 25µg inibiu significativamente a presença de proteínas E2, indicando inibição da replicação viral (MURALI et.al, 2015) Outros estudos demonstraram a atividade antiviral do extrato etanólico de *C. dactylon* contra vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína e preveniu artrite por meio da supressão de células inflamatórias (BHANGALE et.al, 2014; PRINGPOA et.al, 2014).

Gráfico 3- Principais classes de flavonoides com atividade antiviral contra CHIKV e seus percentuais de ocorrência na busca realizada.



Fonte: O autor (2023).

### 2.3.3.1 Análise ADMET de Luteolina e Apigenina

Os dados referentes à baicaleína se encontram no tópico 5.1.3.1. Por meio de informações das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas buscadas no SwissADME, os compostos apresentaram LogP dentro do que é chamado de lipofilicidade ótima, apresentando LogP entre 1 e 3. Este resultado é favorável, pois indica que o composto irá ser equilibradamente hidrossolúvel e lipossolúvel, o que é importante para a etapa de dissolução do fármaco e de permeação por membranas

lipídicas, favorecendo as fases percorridas pelo fármaco no organismo, para que atinja uma concentração terapêutica.

A luteolina e a apigenina são consideradas solúveis em água, enquanto que a baicaleína é moderadamente solúvel. Tanto a apigenina como a baicaleína possuem 3 hidroxilas, porém, a presença de uma hidroxila no C 5 do anel A e a ausência de um grupo hidroxila na posição 4' do anel B, faz com que a apigenina tenha uma solubilidade mais alta.

Todos os compostos apresentam alta absorção gastrointestinal, não permeiam a barreira hematoencefálica (BHE) e não são substratos da glicoproteína (P-gp), evitando a necessidade de altas doses para atingir um efeito terapêutico. Não possuem violações da regra de Lipinski, se enquadrando nos preceitos para apresentar uma boa biodisponibilidade oral e se caracterizando como bons candidatos a fármaco (Tabela 8).

Tabela 8- Propriedades físico-químicas e druglikeness de baicaleína, apigenina e luteolina.

	Peso molecular	Log P (consenso)	Log S/ (classe (ESOL)	Absorção GI	Permeação BHE	Substrato P-gp	Lipinski
Baicaleína	270.24 g/mol	2.24	- 4.03	Alta	Não	Não	0
Apigenina	270.24 g/mol	2.11	-3.94	Alta	Não	Não	0
Luteolina	286.24 g/mol	1.73	-3.71	Alta	Não	Não	0

Fonte: Adaptado de SwissADME

Segundo as previsões de vNN-ADMET, baicaleína, apigenina e luteolina possuem estabilidade microssomal, não sendo metabolizados rapidamente, o que torna uma vantagem para que concentrações terapêuticas sejam alcançadas. Todos inibem as CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, sendo um alerta para a possibilidade de interação medicamentosa (Tabela 9).

Tabela 9- Dados farmacocinéticos de baicaleína, apigenina e luteolina.

	Estabilidade microsomal (MLH) t1/2 > 30 min	Inibe CYP1A2	Inibe CYP2C1 9	Inibe CYP2C9	Inibe CYP2D6	inibe CYP3A4
Baicaleína	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Apigenina	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Luteolina	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim

Fonte: Adaptado de vNN-ADMET e SwissADME

Quanto à toxicidade, as três flavonas apresentadas podem induzir lesão hepática, segundo análise de vNN-ADMET, demonstrando um sinal de alerta para a possibilidade de comprometimento da função hepática. No entanto, não demonstraram citotoxicidade, cardiotoxicidade e mutagenicidade, exceto luteolina que deu positivo para o teste de mutagenicidade (tabela 10).

Tabela 10 - Toxicidade de baicaleína, apigenina e luteolina.

	Lesão hepática induzida (DILI)	Citotoxicidade HepG2	Cardiotoxicidade (Bloqueio HERG)	Mutagenicidade (Teste de AMES)
Baicaleína	Sim	Não	Não	Não
Apigenina	Sim	Não	Não	Não
Luteolina	Sim	Não	Não	Sim

Fonte: Adaptado de vNN-ADMET

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos desafios para o tratamento de infecções virais é o desenvolvimento de medicamentos específicos contra determinados vírus, sendo disponível apenas tratamentos paliativos. Dentre os desafios, pode-se citar a apresentação de citotoxicidade, devido a não seletividade dos antivirais, visto que o vírus é um microorganismo intracelular obrigatório, dependente da célula hospedeira para realizar suas funções metabólicas. Outros fatores são a capacidade de resistência do vírus, período de latência e relação custo/benefício (PEREIRA, Sofia, 2012). Com isso, tratamentos específicos são de grande importância para a realização de terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas.

Compreender como os vírus se replicam e são formados, é de extrema importância para que novos alvos terapêuticos sejam encontrados e novos protótipos venham ser testados. Ao observar a tabela 1 e os ensaios antivirais realizados, temos como principais alvos para os Flavivirus (Dengue e Zika) as proteínas E, NS2B/NS3 e NS1. Em dengue, a soforoflavanona G reduziu a expressão de proteína E de dengue vírus presente em células A549, esta proteína, como visto anteriormente, é responsável pela entrada e fusão da membrana, sua inibição impediria as etapas seguintes do ciclo de vida do vírus. A baicaleína e a miricetina também mostraram inibir a proteína E do zika vírus. A proteína NS1, que foi vista nos ensaios descritos para zika, possui diversas funções e sua atividade principal ainda não foi elucidada, ela atua no complexo de replicação flaviviral e na maturação do vírion (WATTERSON et.al, 2016). A miricetina e a baicaleína demonstraram inibir essa proteína, implicando na replicação de zika.

Também foi vista a inibição de NS2B/NS3 por miricetina, A NS3 é uma enzima muito importante que desempenha diversas funções, como protease para o preparo de poliproteínas, RNA trifosfatase realizando o capeamento do RNA viral, e como helicase, atuando em conjunto com o cofator NS2B. Essas proteínas mostram ser alvos promissores para a criação de fármacos específicos contra vírus do gênero flavivirus.

A proteína nsP3 de chikungunya, que faz parte do complexo de replicação, mostrou-se um alvo promissor em diversos estudos (CHAUDARY et. al 2021; SHIMIZU et.al, 2020) podendo ser um impeditivo da realização da replicação viral, inibindo a síntese de RNA (SILVA, 2018) A baicaleína mostrou inibir consideravelmente nsP3 em ensaio de

western blot e nsP1, que tem como papel o capeamento viral e âncora de membrana do complexo de replicação. Enquanto que a luteolina e a apigenina demonstraram efeitos sobre a proteína E2, que facilita a ligação do vírus ao receptor celular, sendo um alvo interessante para bloquear a ligação do vírus às células hospedeiras. Estas proteínas podem ser utilizadas como alvos promissores contra Alphavirus.

Diante dos dados vistos de inibição de proteínas e atividade antiviral dos compostos selecionados, uma avaliação ADMET foi feita. Para as flavanonas avaliadas contra dengue, a soforoflavanona G apesar de apresentar uma solubilidade baixa em água, não atravessa a BHE e inibiu apenas 2 CYPs (CYP2C9 e CYP3A4), em comparação com a glabranina que inibiu todas as CYPs, sendo uma molécula que corre grande risco de sofrer efluxo, gerar resistência e necessitar de dosagens maiores, além de poder ocasionar lesão hepática induzida por medicamento.

A miricetina um flavona que foi testada contra zika, demonstrou baixo LogP, tendo um caráter mais hidrofílico, isto irá dificultar a permeação por membranas hidrofóbicas, afetando a biodisponibilidade do fármaco, também apresentou possibilidade de lesão hepática e mutagenicidade. Em comparação com a Baicaleína que também foi avaliada quanto a sua atividade antiviral contra zika, esta demonstrou um LogP bom, apontando um equilíbrio lipofílico/hidrofílico, importante para que a molécula consiga ser dissolvida e transportada pelas bicamadas lipídicas das membranas celulares atingindo um efeito terapêutico. A baicaleína não apresentou violação às regras de Lipinski, porém, apesar das boas previsões para biodisponibilidade oral, ela apresentou possibilidade de lesão hepática induzida por medicamento e inibe as CYPs 1A2, 2D6 e 3A4, devendo ter cautela quanto a possibilidade de interações medicamentosas e toxicidade.

Para as flavonas testadas quanto a atividade antiviral contra chikungunya, luteolina, apigenina e baicaleína tiveram previsões semelhantes, diferindo apenas da luteolina em relação ao teste AMES, que deu positivo.

Os flavonoides destacados demonstraram atividade antivirais interessantes, inibindo fases da replicação, atingindo de forma direta a atuação do vírus. Apesar de nem todos oferecerem previsões ADMET dentro do desejável, eles figuram como moléculas interessantes dada sua grande variabilidade estrutural e que podem servir como modelo para o planejamento de fármacos antivirais para o tratamento de arboviroses.

## REFERÊNCIAS

- ABDELNABI, R; NEYTS, J; DELANG, J. Towards antivirals against chikungunya virus. **Antiviral Research**. v. 121.p, 59–68. Jun. 2015. Disponível em: <https://scihub.se/10.1016/j.antiviral.2015.06.017>. Acesso em: 15 Nov. 2022.
- AVER, G. M.; KREUTZ, O. C.;SUYENAGA, E. S. Métodos de obtenção de fármacos sob a óptica da química medicinal. *Conhecimento online*. Novo Hamburgo. v.2, n.5. 2015. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistaconhecimentoonline/article/view/150/1583>. Acesso em: 29 jun. 2023.
- AZIZ, N.; KIM, Mi-Yeon.; CHO, J. Y.; Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 225, pag.342-358. 2018. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117334578?casa\\_tok=en=uzKuSW7ZIPQAAAAA:ziNgan\\_WWTwFd4yK5G1lfrZtS3IBJL9c-y6enyfAbyq22sJPus0\\_HUyYVS3dCwPtRJw5GEyNqw](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117334578?casa_tok=en=uzKuSW7ZIPQAAAAA:ziNgan_WWTwFd4yK5G1lfrZtS3IBJL9c-y6enyfAbyq22sJPus0_HUyYVS3dCwPtRJw5GEyNqw). Acesso em: 26 Mar. 2023
- BADSHAH, S. L; FAISAL, S; MUHAMMAD, A; POULSON, B. G; EMWAS, A. H; JAREMKO, M. Antiviral activities of flavonoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 140. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003814>. Acesso em: 26 Maio 2023.
- BARBOSA, E.C. **Avaliação da atividade antiviral de extratos brutos e substâncias, obtidos de plantas e de fungos, contra os vírus Dengue, Zika e Chikungunya**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde - Área de concentração: Área de concentração: Biologia Celular e Molecular)-Instituto René Rachou, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2019.
- BHANGALE. J.; ACHARYA, S. Antiarthritic activity of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. **Indian J Exp Biol**. v. 52, n.3. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669664/>. Acesso em: 20 Mar. 2023
- BHATTARAI, B. R; ADHIKARI, B; BASNET, S; SHRESTHA, A; MARAHATHA, R; ARYAL, B; RAYAMAJHEE, B; POUDEL, P; PARAJULI, N. In Silico Elucidation of Potent Inhibitors from Natural Products for Nonstructural Proteins of Dengue Virus. **Journal of Chemistry**. v. 2022. p. 1-12. 2022. Disponível em: [https://downloads.hindawi.com/journals/jchem/2022/5398239.pdf?\\_ga=2.70379216.1709023721.1688176060-373239526.1688176060](https://downloads.hindawi.com/journals/jchem/2022/5398239.pdf?_ga=2.70379216.1709023721.1688176060-373239526.1688176060). Acesso em: 8 Abril 2023
- Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 18 de 2022. **SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**. Brasília. v.53, n.18. Maio. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no18#:~:text=At%C3%A9%20a%20SE%2018%2C%20ocorreram,per%C3%ADodo%20analisado%20\(Figura%201\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no18#:~:text=At%C3%A9%20a%20SE%2018%2C%20ocorreram,per%C3%ADodo%20analisado%20(Figura%201).). Acesso em: 18 nov. 2022.



BOTTING, C; KUHN, R.J. Novel approaches to flavivirus drug discovery. **Expert Opin Drug Discov.** v.7, n. 5. May. 2012. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6190671/>. Acesso em: 10 out.2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Saúde de A a Z. Infecção pelo vírus zika. **Biblioteca virtual em saúde.** Abr, 2016. Disponível em:[https://bvsmis.saude.gov.br/infeccao-pelo-virus-](https://bvsmis.saude.gov.br/infeccao-pelo-virus-zika/#:~:text=N%C3%A3o%20existe%20tratamento%20espec%C3%ADfico%20para,anti%2Dhistam%C3%ADnicos%20podem%20ser%20considerados)

[zika/#:~:text=N%C3%A3o%20existe%20tratamento%20espec%C3%ADfico%20para,anti%2Dhistam%C3%ADnicos%20podem%20ser%20considerados](https://bvsmis.saude.gov.br/infeccao-pelo-virus-zika/#:~:text=N%C3%A3o%20existe%20tratamento%20espec%C3%ADfico%20para,anti%2Dhistam%C3%ADnicos%20podem%20ser%20considerados). Acesso em: 29 Jun. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança.** Brasília:

Ministério da saúde. 4 ed. 2013. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-manejo-adulto-crianca-5d-1.pdf/view)

[br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-manejo-adulto-crianca-5d-1.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-manejo-adulto-crianca-5d-1.pdf/view). Acesso em: 29 Jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya : manejo clínico.** 1 ed.

Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/chikungunya/chikungunya_manejo_clinico_2017.pdf/view)

[br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/chikungunya/chikungunya\\_manejo\\_clinico\\_2017.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/chikungunya/chikungunya_manejo_clinico_2017.pdf/view). Acesso em: 29 Jun. 2023.

BRINTON, M. A.; BASU, M. Functions of the 3' and 5' genome RNA regions of members of the genus *Flavivirus*. **Virus Research.** USA. Atlanta. v. 206, p.108-119. 2015. Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170215000593?casa\\_token=e3TxoOT0DqQAAAAA:Skps6Numalmj3it62dKuypEwISqy9K-t7Cb\\_6eeF4kFkcvZfwQ3H7\\_qEzL5vZSPA3Lx\\_gm-9zA](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170215000593?casa_token=e3TxoOT0DqQAAAAA:Skps6Numalmj3it62dKuypEwISqy9K-t7Cb_6eeF4kFkcvZfwQ3H7_qEzL5vZSPA3Lx_gm-9zA). Acesso em: 29 Jun. 2023.

BRINTON, M. A.; BASU, M. Functions of the 3' and 5' genome RNA regions of members of the genus *Flavivirus*. **Virus Research.** v. 206, p. 108-119. Ago, 2015.

Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170215000593?casa\\_token=e3TxoOT0DqQAAAAA:Skps6Numalmj3it62dKuypEwISqy9K-t7Cb\\_6eeF4kFkcvZfwQ3H7\\_qEzL5vZSPA3Lx\\_gm-9zA](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170215000593?casa_token=e3TxoOT0DqQAAAAA:Skps6Numalmj3it62dKuypEwISqy9K-t7Cb_6eeF4kFkcvZfwQ3H7_qEzL5vZSPA3Lx_gm-9zA). Acesso em: 15 Maio.2023

BUTLER, A.; HELLIWELL, M. V.; ZHANG, Y.; HANCOX, J. C.; DEMPSEY, C.E. An Update on the Structure of hERG. **Front. Pharmacol.** v.10, n. 1572. doi: 10.3389/fphar.2019.01572.

BYLER, K. G.; OGUNGBE, I. V., SETZER; W. N. In-silico screening for anti-Zika virus phytochemicals. **Journal of molecular graphics & modelling.** v.69, pag. 78-91. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185537/>.

Acesso em: 14 Jun. 2023.

CAPORALI, S.; DE STEFANO, A.; CALABRESE, C.; GIOVANNELLI, A.; PIERI, M.; SAVINI, I.; TESAURO, M.; BERNARDINI, S.; MINIERI, M.; TERRINONI, A. Anti-Inflammatory and Active Biological Properties of the Plant-Derived Bioactive Compounds Luteolin and Luteolin 7-Glucoside. **Nutrients.** v.14, n.6. 2022. DOI:

<https://doi.org/10.3390/nu14061155>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1155>. Acesso em: 28 Mar.2023.

CASTRO E SILVA, JH; SOUZA, JT; SCHITINE, C; JÚNIOR, AdFS; BASTOS, EMS; COSTA, SL. Pharmacological Potential of Flavonoids against Neurotropic Viruses. **Pharmaceuticals**. Salvador. v.15, n.9. Set. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/9/1149/htm>. Acesso em: 20 Ago. 2022.

CATANEO; A.H.D.; KUCZERA, D.; KOISHI; A.C. *ET AL.* The citrus flavonoid naringenin impairs the *in vitro* infection of human cells by Zika virus. **Scientific Reports**. v.9, n.16348, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-52626-3>. Acesso em: 16 Jun. 2023

Chaudhary, M.; Sehgal, D. *In silico identification of natural antiviral compounds as a potential inhibitor of chikungunya virus non-structural protein 3 macrodomain*. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. 2021. DOI: 10.1080/07391102.2021.1960195

CHEN, H.R., LAI, Y.C., YEH, T.M. Dengue virus non-structural protein 1: a pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. **Journal of Biomedical Science**. Jul. 2018, v.25, n.58. DOI: 10.1186/s12929-018-0462-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057007/>. Acesso em: 29 Jun. 2023.

CHIUW, K. H; PHOON, M. C; PUTTI, T; TAN, B. K. H; CHOW, V. T. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata Thunb.* extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. v. 9, p. 1-7. Jan, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764515002230#tbl2>. Acesso em: 8 Abril 2023.

CORREA, A. I. T; GIL, D. C. Q; CASTILLO, F. D. QUIÑONES, W; ROBLEDO, S. M; GUTIERREZ, M. M. *In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from Psidium guajava through bioprospecting*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 19, n. 298. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12906-019-2695-1>. Acesso em: 22 Maio 2023.

CRUZ-ARREOLA, O.; ORDUÑA-DIAZ, A.; DOMÍNGUEZ, F.; REYES-LEYVA, J.; VALLEJO-RUIZ, V.; DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ, L.; SANTOSLÓPEZ, G. *In silico testing of flavonoids as potential inhibitors of protease and helicase domains of dengue and Zika viruses*. **PeerJ**. v. 10, 2022. DOI: 10.7717/peerj.13650. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945938/>. Acesso em: 29 Jun. 2023.

DAINA, A., MICHIELIN, O. & ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**. v.7, n. 42717. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep42717#citeas>. Acesso em: 3 jun. 2023.

DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci Rep.** v.7, n. 42717. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep42717>. Acesso em: 14 Maio 2023.

DONASILIO, M. R.; FREITAS, A. R.R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de saúde pública.** São Paulo, v.52, n.30, 2017. DOI:<https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/Nym8DKdvfL8B3XzmWZB7hJH/?lang=pt#>. Acesso em: 13 Out. 2022.

DWIVEDI, V. D.; BHARADWAJ, S.; AFROZ, S.; KHAN, N.; ANSARI, M. A.; YADAVA, U.; TRIPATHI, R. C.; TRIPATHI, I. D.; MISHRA, S. K.; KANG, S. G. Anti-Dengue infectivity evaluation of bioflavonoid from *Azadirachta indica* by dengue virus serine protease inhibition. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamic.** 2020. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1734485>. Acesso em: 12 Jun. 2023

EBERLE, R. J; OLIVIER, D. S; AMARAL, M. S; WILLBOLD, D; ARNI, R. K; CORONADO, M. A. Promising Natural Compounds against Flavivirus Proteases: Citrus Flavonoids Hesperetin and Hesperidin. **Plants (Basel).** v.10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8539695/pdf/plants-10-02183.pdf>. Acesso em: 20 Maio 2023

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823413/>. Acesso em: 25 Out. 2022.

FERREYRA, M.L.F; RIUS, S.P; CASATI, P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. **Frontiers in Plant Science.** Argentina. v. 3, n. 222. Set. 2012.

FONSECA, M. O. Ministério da saúde. UNASUS. Como é realizado o diagnóstico e qual é o manejo clínico na Febre do Chikungunya?. **Núcleo Telessaúde Estadual de Minas Gerais (HC/UFG).** 20 Abr. 2016. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3196> . Acesso em: 29 Jun. 2023.

FRABASILE, S; KOISHI, A. C; KUCZERA, D; SILVEIRA, G. F; JUNIOR, W. A. V; SANTOS, C. N. D; BORDIGNON, J. The citrus flavanone naringenin impairs dengue virus replication in human cells. **Scientific Reports.** v. 7. Fev. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291091/>. Acesso em: 25 Maio 2023.

FUKUHARA, T; MATSUURA, Y. Roles of secretory glycoproteins in particle formation of Flaviviridae viruses. **Microbiology and Immunology.** v. 63, p. 401 - 406. July. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1348-0421.12733>. Acesso em: 26 Out. 2022.

GAUDRY A; BOS S; VIRANAICKEN W; ROCHE M; KREJBICH-TROTOT P; GADEA G; DESPRÈS P, EL-KALAMOUNI C. *The Flavonoid Isoquercitrin Precludes Initiation of Zika Virus Infection in Human Cells.* **International Journal of Molecular**

**Sciences**. v.19, n.4, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1093>. Acesso em: 16 Jun. 2023

GOULD, E; PETTERSSON, J; HIGGS, S; CHARREL, R; DE LAMBALLERIE, X. Emerging arboviruses: Why today? **One Health**. v.4, n.1. Jul. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771417300137>. Acesso em: 12 Out. 2022

HAYD, R. L. N.; GUIMARÃES, T. M.; HABERT, E. N.; ALMEIDA, N. C. V. Impacto econômico das principais arbovirose urbanas transmitidas pelo *Aedes aegypti* em um estado do extremo Norte do Brasil. **Revista Brasileira de ciência da Amazônia**. v.9, n.1, p. 9-18. Mar. 2020.

HOLMES, A.C; BASORE, K; FREMONT, D.H; DIAMOND, M.S. A molecular understanding of alphavirus entry. **PLoS Pathog**. v.16, n.10. Oct. 2020 . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7580943/>. Acesso em: 18 Out. 2022.

JOHARI, J.; KIANMEHR, A.; MUSTAFA, M.R.; ABUBAKAR, S.; ZANDI, K. Antiviral Activity of Baicalein and Quercetin against the Japanese Encephalitis Virus. **Int. J. Mol. Sci**.v. 13, n.12. 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms131216785>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/13/12/16785>. Acesso em: 20 Mar. 2023.

JUSZCZAK, A.M.; ZOVKO-KONČIĆ, M.; TOMCZYK, M. Recent Trends in the Application of Chromatographic Techniques in the Analysis of Luteolin and Its Derivatives. **Biomolecules**. v.9, n.11. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9110731>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/11/731>. Acesso em: 20 Mar. 2023.

KADIR, S. L. A; YAAKOB, H; ZULKIFLI, R. M. Potential anti-dengue medicinal plants: a review. **Journal of Natural Medicines**. v. 67, n.4, p. 677–689. 2013. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765846/pdf/11418\\_2013\\_Article\\_767.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765846/pdf/11418_2013_Article_767.pdf). Acesso em: 16 Maio 2023.

LANI, R.; HASSANDARVISH, P.; CHIAM; C. *ET AL*. Antiviral activity of silymarin against chikungunya virus. **Scientific Reports**. v.5, n.11421, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep11421#Fig4>. . Acesso em: 16 Jun. 2023

LEE J.L; LOE M. W. C.; *ET. AL*. Antiviral activity of pinocembrin against Zika virus replication. **Antiviral research**.v. 167, pag.13-24, Julho de 2019. Disponível em :[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354218306016?casa\\_token=07oBE6OFzDoAAAAA:-0\\_qQL3Fh7yzmdq9o5BpDvhxvCSNvA47LAA1PVjDJEeULJr0wkXknft73hUWTydpjFiW\\_qNBNw](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354218306016?casa_token=07oBE6OFzDoAAAAA:-0_qQL3Fh7yzmdq9o5BpDvhxvCSNvA47LAA1PVjDJEeULJr0wkXknft73hUWTydpjFiW_qNBNw). Acesso em: 16 Jun. 2023.

LI, J. J., ZHANG, X., SHEN, X. C., LONG, Q. D., XU, C. Y., TAN, C. J., & LIN, Y. Phytochemistry and biological properties of isoprenoid flavonoids from *Sophora flavescens* Ait. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 30, n.4, pag. 500-505. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104556>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X20301386?via%3Dihub>. Acesso em: 2 de jun. 2023.

LIM, H.J; NGUYEN, T.T.H.; KIM, N.M. *et.al.* Inhibitory effect of flavonoids against NS2B-NS3 protease of zika virus and their structure activity relationship. *Biotechnol Lett.* v.39, pág. 425-421. 2017 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10529-016-2261-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10529-016-2261-6>. Acesso em: 28 Mar. 2023.

LIMA CS; MOTTIN M; DE ASSIS LR, ET AL. Flavonoids from *Pterogyne nitens* as Zika virus NS2B-NS3 protease inhibitors. *Bioorg Chem.* v.109, n.104719. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227833/#SD1>. Acesso em: 16 Jun. 2023

LOAIZA-CANO, V; MONSALVE-ESCUADERO, L.M; FILHO, C.D.S.M.B; MARTINEZ-GUTIERREZ, M; SOUSA, D.P. Antiviral Role of Phenolic Compounds against Dengue Virus: A Review. *Biomolecules.* v.11, n.1. Dec. 2020.

LOURENÇO, E. M. G. **PLANEJAMENTO ASSISTIDO POR COMPUTADOR E SÍNTESE DE POTENCIAIS INIBIDORES SELETIVOS DE PDE4 BASEADOS EM PRODUTOS NATURAIS.** Orientador: Prof. Dr. Euzébio Guimarães Barbosa. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas.) - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, 2020. p. 100. Disponível em: [https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/29961/1/Planejamentoassistidocomputador\\_Lourenco\\_2020.pdf](https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/29961/1/Planejamentoassistidocomputador_Lourenco_2020.pdf). Acesso em: 26 Maio 2023

LOW, Z. X; OUYONG, B. M; HASSANDARVISH, P; POH, C. L; RAMANATHAN, B. Antiviral activity of silymarin and baicalein against dengue virus. *Scientific Reports.* v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98949-y#citeas>. Acesso em: 20 Maio 2023

MEDINA, F., MEDINA, J.F., Colón, C., VERGNE, E., SANTIAGO, G.A., MAUÑOZ-JORDÁN, J.L. Dengue virus: isolation, propagation, quantification, and storage. *Curr Protoc Microbiol.* v.15, n.2. Capítulo 15. Nov. 2012. DOI: 10.1002/9780471729259.mc15d02s27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23184594/>. Acesso em: 13 Out.2022

MIKOVSKI, D.; BASSO, J.; SILVA, P.; RIBAS, J. L. C. Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. *Saúde e desenvolvimento.* v. 12, n. 13, p.29-43. 2019. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/articloe/view/997>. Acesso em: 29 jun. 2023.

MURALI, K. S.; SIVASUBRAMANIAN, S.; VINCENT, S.; MURUGAN, S. B.; GIRIDARAN, B.; DINESH, S.; GUNASEKARAN, P.; KRISHNASAMY, K.; SATHISHKUMAR, R. Anti—chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from *Cynodon dactylon*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* v.8, n.5, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764514603436>. Acesso em: 18 jun.2023.

**National Center for Biotechnology Information** (2023). PubChem Compound Summary for CID 72936, Sophoraflavanone G.. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sophoraflavanone-G>. Acesso em: 2 de junh. 2023

NINFALI, P; ANTONELLI, A; MAGNANI, M; SCARPA, ES. Antiviral Properties of Flavonoids and Delivery Strategies. **Nutrients**. Urbino, Italy. v.12, n.9, Ago. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2534/html>. Acesso em: 12 out. 2022.

OLIVEIRA, A.F; TEIXEIRA, R.R; OLIVEIRA, A.S; SOUZA, A.P; SILVA, M.L; PAULA, S.O. Potential Antivirals: Natural Products Targeting Replication Enzymes of Dengue and Chikungunya Viruses. **Molecules**. v.22, n.3. Mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6155337/>. Acesso em: 16 Nov. 2022.

OLIVEIRA, D. L. D.; MARINHO, E. M.; LUCIO, F. N. M., MARINHO, M. M.; MENDES, F. R. S.; MARINHO, E. S. In silico studies of sophoraflavanone g: quantum characterization and admet. **International Journal of Research - Granthaalayah**. v.7, n.11. pag. 160-179. Ceara, 2019. DOI: <https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v7.i11.2020.347>.

OLIVEIRA, F.G.S. **Estudo fitoquímico e incorporação do extrato etanólico de hymenaea martiana hayne (fabaceae) em uma formulação fitocosmética**. Tese (Doutorado Programa de Pós-graduação em Biotecnologia). Universidade Estadual de Feira de Santana. Bahia, 2019. Disponível em: <http://tede2.uefs.br:8080/bitstream/tede/877/2/Tese%20Fernanda%20Granja%20PPGBiotec%20UEFS.pdf>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

OO, A.; RAUSALU, K.; MERITS, A. ; HIGGS, S.; VANLANDINGHA, D.; BAKA, S. A.; ZANDI, K. Deciphering the potential of baicalin as an antiviral agent for Chikungunya virus infection. **Antiviral Research**. v.150. pag. 101-111. 2018. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217303303?casa\\_token=FR5KqP6B2nYAAAAA:jWuQ\\_8yyiFpMINNFMIi4-M4TWoNng8sogT6vZqDal1sIY\\_TORvY8528e13m4YEmfqngyf5TRpg](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217303303?casa_token=FR5KqP6B2nYAAAAA:jWuQ_8yyiFpMINNFMIi4-M4TWoNng8sogT6vZqDal1sIY_TORvY8528e13m4YEmfqngyf5TRpg). Acesso em: 16 Jun. 2023

OO, A.; RAUSALU, K; MERITIS, A.; HIGGS, S.; VANLANDINGHAM,D; BAKAR, S.; ZNADI, K. Baicalin as an in vitro inhibitor for Chikungunya virus. 2017. **TIDREC**. 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/321964707\\_Baicalin\\_as\\_an\\_in\\_vitro\\_inhibitor\\_for\\_Chikungunya\\_virus](https://www.researchgate.net/publication/321964707_Baicalin_as_an_in_vitro_inhibitor_for_Chikungunya_virus). Acesso em: 18 Maio 2023.

Oo. A.; TEOH, B. T.; SAM, S. S.; BAKAR, A. A.; ZANDI, K. Baicalein and baicalin as Zika virus inhibitors. **Archives of Virology**. v.164. pag. 585-593. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-018-4083-4>. Acesso em: 16 Jun. 2023

OTHMAN, R.; OTHMAN, R.; BAHARUDDIN, A.; RAMAKRISHNAN, N. R.; RAHMAN, N. A.; YUSOF, R; KARSANI, S. A. Molecular Docking Studies of Selected Medicinal Drugs as Dengue Virus-2 Protease Inhibitors. **Sains Malaysiana**. v. 10,

n.46, p. 1865–1875. 2017. Disponível em: [https://www.ukm.my/jsm/pdf\\_files/SM-PDF-46-10-2017/25%20Rufaidah%20Othman.pdf](https://www.ukm.my/jsm/pdf_files/SM-PDF-46-10-2017/25%20Rufaidah%20Othman.pdf). Acesso em: 15 Maio 2023

PEREIRA, I. S. P; RODRIGUES, V. F; VEGA, M. R. G. Flavonoides do Gênero *Solanum*. **Revista virtual de Química**. v.8, n.1, p. 4 - 26. Jan 2016.

PEREIRA, S.L.G. Moléculas Antivirais - Que Futuro ?. 2012. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Curso de Farmácia. Universidade de Fernando Pessoa. Fernando Pessoa, 2012. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3759/3/PPG\\_SofiaPereira.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3759/3/PPG_SofiaPereira.pdf). Acesso em: 14 Jun. 2023

PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T.. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. *Quim. Nova*. São Paulo, v. 41, n. 6, p. 662-677. Mar. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/RtZhvxbSYmcgnTzw6cTHT3v/?lang=pt>. Acesso em: 29 jun. 2023.

PINZI, L; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, p. 1-23. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769923/>. Acesso em: 18 Maio 2023.

RAEKIANSYAH, M; BUERANO, C. C; LUZ, M. A. D; MORITA, K. Inhibitory effect of the green tea molecule EGCG against dengue virus infection. **Archives of Virology**. v.163, p. 1649–1655. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-018-3769-y>. Acesso em: 20 Maio 2023

ROMEIRO, M. **Estudo sobre infecções por Alphavirus e Flavivirus em amostras de banco de sangue**. Tese de doutorado (Curso de pós-graduação em clínica médica). USP. Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-17122019-142443/publico/MARILIAFARIGNOLIROMEIRO.pdf>. Acesso em: 24 Out. 2022.

ROMEIRO, M. F. **Estudo sobre infecções por Alphavirus e flavivirus em amostras de banco de sangue**. Orientador: Prof Dr Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. 2019. Tese de doutorado (Pós graduação em Clínica Médica) - Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2019. p. 75. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-17122019-142443/publico/MARILIAFARIGNOLIROMEIRO.pdf>. Acesso em: 15 Maio 2023

RUPP, JC; SOKOLOSKI, K.J; GEBHART, N.N; HARDY, R.W. Alphavirus RNA synthesis and non-structural protein functions. **J. Gen. Virol.** v. 96, n.9, p. 2483 - 2500, Sep. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635493/>. Acesso em: 12 Out. 2022.

SALEH, M. S. M; KAMISAH, Y. Potential Medicinal Plants for the Treatment of Dengue Fever and Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus. **Biomolecules**. v.42, p. 1-25. Jan, 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824034/pdf/biomolecules-11-00042.pdf>. Acesso em: 9 Abril 2023

SALEHI, B.; VENDITTI, A.; SHARIFI-RAD, M.; KRĘGIEL, D.; SHARIFI-RAD, J.; DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; SANTINI, A.; SOUTO, E.B.; NOVELLINO, E.; et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. **Int. J. Mol. Sci.** v.20, n.1305. 2019 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061305>

SANCHEZ, I; GARIBAY, F. G; TABOADA, J; RUIZ, B. H. Antiviral effect of flavonoids on the dengue virus. **Phytotherapy Reseach.** v. 14, p. 89-92. Fev. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685103/>. Acesso em: 9 Abril 2023

SAWADPONGPAN, S., JARATSITTISIN, J., HITAKARUN, A. *ET AL.* Investigation of the activity of baicalein towards Zika virus. **BMC Complementary Medicine and Therapies.** v.23, n.143. Maio de 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12906-023-03971-4>. Acesso em: 14 Jun. 2023.

SCHYMAN, P.; LIU, R.; DESAI, V.; WALLQVIST, A. vNN Web Server for ADMET Predictions. **Front. Pharmacol.** v.8, n.889. São Paulo, 2017. DOI:10.3389/fphar.2017.00889. Disponível em: [https://bhsai.org/pubs/Schyman\\_2017\\_vNN\\_Web\\_Server\\_for\\_ADMET.pdf](https://bhsai.org/pubs/Schyman_2017_vNN_Web_Server_for_ADMET.pdf). Acesso em: 3 Jun. 2023.

SCHYMAN, P.; LIU, R.; DESAI, V.; WALLQVIST, A. vNN Web Server for ADMET Predictions. **Front. Pharmacol.** v.8, n.889. 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00889. Disponível em: [https://bhsai.org/pubs/Schyman\\_2017\\_vNN\\_Web\\_Server\\_for\\_ADMET.pdf](https://bhsai.org/pubs/Schyman_2017_vNN_Web_Server_for_ADMET.pdf). Acesso em: 18 Maio 2023.

SEMWAL, D.K.; SEMWAL, R.B.; COMBRINCK, S.; VILJOEN, A. Myricetin: A Dietary Molecule with Diverse Biological Activities. **Nutrients.** v. 8, n.9. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020090>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/2/90>. Acesso em: 18 Jun. 2023.

SHAH, P.S; LINK, N; JANG, G.M; SHARP, P.P; ZHU, T; SWANEY, D.L; JOHNSON ,J.R; VON, D.J; RAMAGE, H.R; SATKAMP, L; NEWTON, B; HÜTTENHAIN, R; PETIT, M.J; BAUM, T; EVERITT, A; LAUFMAN, O; TASSETTO, M; SHALES, M; STEVENSON, E; IGLESIAS, G.N; SHOKAT, L; TRIPATHI, S; BALASUBRAMANIAM, V; WEBB, L.G; AGUIRRE, S; WILLSEY, A.J; GARCIA-SASTRE, A; POLLARD, K.S; CHERRY, S; GAMARNIK, A.V; MARAZZI, I; TAUNTON, J; FERNANDEZ-SESMA, A; BELLEN, H.J; ANDINO, R; KROGAN, N.J. Comparative Flavivirus-Host Protein Interaction Mapping Reveals Mechanisms of Dengue and Zika Virus Pathogenesis. **Cell.** v. 175, n.7, p. 1931 -1945. e.18. Dec. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474419/#R17>. Acesso em: 18 Out. 2022.

Sharma, Y., Kawatra, A., Sharma, V. *et al.* In-vitro and in-silico evaluation of the anti-chikungunya potential of *Psidium guajava* leaf extract and their synthesized silver nanoparticles. **Virus Disease** . v.32, pág. 260-265. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00685-4>. Disponível em:



<https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-021-00685-4>. Acesso em: 20 Maio 2023.

SHIMIZU, J. F.; MARTINS, D. O. S.; MCPHILLIE, M.J.; ROBERTS, G. C.; ZOTHNER, C.; MERITS, A.; HARRIS, M.; JARDIM, A. C. G. Is the ADP ribose site of the Chikungunya virus NSP3 Macro domain a target for antiviral approaches? **Acta Trop.** v. 207, n. 105490. 2020. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333884/>. Acesso em: 16 Mar. 2023.

SILVA, J. P. C.; Mapeamento de epítomos das proteínas estruturais do vírus chikungunya. Tese (Mestrado em Microbiologia). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. 2018. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-08122021-115306/publico/joao\\_paulo\\_da\\_cruz\\_silva\\_mestrado\\_original\\_parcial.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-08122021-115306/publico/joao_paulo_da_cruz_silva_mestrado_original_parcial.pdf). Acesso em: 20 Mar. 2023.

SILVA, L.A; DERMODY, T.S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest.** v. 127, n.3, p. 737 - 749. Mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330729/>. Acesso em: 16 Nov. 2022.

SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G; MELLO, J.C.P; MENTZ, L.A; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6ª Edição. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2017.

SOYSTER E. N. G.; LABEAUD A. D. Clinical aspects of Zika virus. **Current opinion in pediatrics.** v.29, n.1, p. 102-106. Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA, 2017. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000449. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870688/>. Acesso em: 29 Jun. 2023.

SZE A, OLAGNIER D, HADJ SB, *ET AL*. Sophoraflavenone G Restricts Dengue and Zika Virus Infection via RNA Polymerase Interference. **Viruses.** v.9, n.10. Outubro de 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691638/>. Acesso em: 12 jun. 2023

SZE A; OLAGNIER D; HADJ SB; HAN X; TIAN XH; XU H-T; YANG L; SHI Q; WANG P; , WAINBERG MA, *et al*. Sophoraflavenone G Restricts Dengue and Zika Virus Infection via RNA Polymerase Interference. **Viruses.** v.9, n.10, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/10/287>. Acesso em: 16 Jun. 2023

TEICH, V; ARINELLI, R. FAHHAM, L. Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arbovirose no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.** São Paulo. v.9, n.3, p. 267-76. Fev. 2018. Disponível em: <https://dunapress.org/wp-content/uploads/2020/01/Dengue-Impacto-Econo%CC%82mico.pdf>. Acesso em: 14 Out. 2022

TOMPA, D.R; IMMANUEL, A; SRIKANTH, S; KADHIRVEL, S. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs, **International Journal of Biological Macromolecules.** v. 172, p. 524-541. March. 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813021001069?via%3Dihub>. Acesso em: 26 Out. 2022.

ULLAH, A; MUNIR, S; BADSHAH, SL; KHAN, N; GHANI, L; POULSON, BG; EMWAS, AH; JAREMKO, M. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**. v.25, n. 5243. Nov. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697716/pdf/molecules-25-05243.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

VÁZQUEZ-CALVO. Á.; JIMÉNEZ, O. N.; MARTÍN-ACEBES. M. A.; GARCIA-MORUNO. E.; SAIZ, J-C . Antiviral Properties of the Natural Polyphenols Delphinidin and Epigallocatechin Gallate against the Flaviviruses West Nile Virus, Zika Virus, and Dengue Virus. **Frontiers in microbiology**. v.8, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01314/full#B9>. Acesso em: 14 Jun. 2023.

VERTZONI, M.; AUGUSTIJNS, P.; GRIMM, M.; KOZIOLEK, M.; LEMMENS, G.; PARROTT, N.; PENTAFRAGKA, C.; REPPAS, C.; RUBBENS, J.; VAN DEN ABEELE J.; VANUYTSEL, T.; WEITSCHIES, W.; WILSON, C.G. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. **Eur J Pharm Sci**. v. 134, pag. 153-175. 2019. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991092/>. Acesso em: 20 Mar. 2023.

WATTERSON, D.; MODHIRAN, N.; YOUNG, P. R. The many faces of the flavivirus NS1 protein offer a multitude of options for inhibitor design. **Antiviral Research**, v. 130, pag. 7-18. 2016. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216301164?casa\\_token=ol0mBa59SggAAAAA:LtleXfb0GABn--pv-EdW5v8Aw\\_0r2veKgnT0Fb05rgEaN4FHL57m6GFCnaWNR1Ln2FoEE-Qh0A](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216301164?casa_token=ol0mBa59SggAAAAA:LtleXfb0GABn--pv-EdW5v8Aw_0r2veKgnT0Fb05rgEaN4FHL57m6GFCnaWNR1Ln2FoEE-Qh0A). Acesso em: Março 2023.

WATTERSON, D; MODHIRAN, N; YOUNG, P. R. The many faces of the flavivirus NS1 protein offer a multitude of options for inhibitor design. **Antiviral Research**. v. 130, p. 7-18. Jun, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354216301164>. Acesso em: 18 Maio,2023

WATTERSON, D;MODHIRAN, N; YOUNG, P.R. Paul R. The many faces of the flavivirus NS1 protein offer a multitude of options for inhibitor design. **Antiviral Research**. v 130, p. 7-18. Jun. 2016. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216301164>. Acesso em: 20 Set. 2022.

WEBER, C.; SLIVA, K.; RHEIN, C. V.; KÜMMERE, B. M.; SCHNIERLE, B. S.. The green tea catechin, epigallocatechin gallate inhibits chikungunya virus infection. **Antiviral Research**. v.115, pag. 1-3. 2015. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214003118?casa\\_token=WA5vj7f\\_N9gAAAAA:jUylzvvhWsqDvzl4qX4MoS4YUm3r1N-SXPzfMpr\\_FFrcNyWokmm7Lon9gkly7eEVixGblol5FQ](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214003118?casa_token=WA5vj7f_N9gAAAAA:jUylzvvhWsqDvzl4qX4MoS4YUm3r1N-SXPzfMpr_FFrcNyWokmm7Lon9gkly7eEVixGblol5FQ). Acesso em: 16 Jun. 2023

XIE, X; GOYEN, S; KANG, C; YUAN, Z; SHI, P. Membrane topology and function of dengue virus NS2A protein. **National Library of Medicine**. v. 87, n.8. April. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408612/>. Acesso em: 22 Set. 2022.

ZANDI, K., TEOH, BT., SAM, SS. *et al.* Novel antiviral activity of baicalein against dengue virus. **BMC Complement Altern Med**. v.12, n. 214. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-214>. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-12-214>. Acesso em: 26 Mar. 2023

ZANDI, K; TEOH, B. T; SAM, S. S; WONG, P. F; MUSTAFA, M. R; ABUBAKAR, S. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. **Virology Journal**. v.8. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3271998/>. Acesso em: 9 Abril 2023

ZHANG, S; GARZAN, A; HAESE, N; BOSTWICK, R; MARTINEZ - GZEGOZEWSKA, Y; RAMUSSEN, L; STREBLOW, D.N; HAISE, M.T; PATHAK, A.K; AUGELLI-SZAFRAN, C.E; WU, M. Pyrimidone inhibitors targeting Chikungunya Virus nsP3 macrodomain by fragment-based drug design. **PLoS One**. v. 16, n. 1. Jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7822648/>. Acesso em: 26 Out. 2022.

ZHOU, X.; WANG, F.; ZHOU, R.; SONG, X.; XIE, M. Apigenin a current review on its beneficial biological activities. **J. Food Biochem**. 2017. DOI: 10.1111/jfbc.12376.

ZOU; M. LIU; H. L; , J. YAO; X. CHEN; Y. KE; C.; LIU, S. *Structure-activity relationship of flavonoid bifunctional inhibitors against zika virus infection*. **Biochemical Pharmacology**. 2020. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1016/j.bcp.2020.113962>. Acesso em: 16 Jun. 2023