



PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS DERIVADOS DO *CATHARANTHUS ROSEUS* PARA O EBOLA VÍRUS

Samuel H. B. da Silva¹; Zayra V. B. da Silva²; Marta B. da C. Rocha³; Janilson L. Souza⁴;

¹Graduando do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA Campus Caxias, henrique.samuel@acad.ifma.edu.br;

²Graduanda do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA Campus Caxias, zayra.victoria@acad.ifma.edu.br;

³Professora orientadora: Mestre em química pelo PPGQ do IFMA. Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA Campus Caxias, marta.rocha@ifma.edu.br

⁴Professor co-orientador: Mestre em química pelo PPGQUIM da UFMA. Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA Campus Bacabal,

Palavras-Chave: Ancoragem molecular, ADMET, Alcaloides.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou seis emergências globais de saúde pública devido a epidemias de vírus entre 2009 e 2020, incluindo duas causadas pelo vírus Ebola (EBOV) (Brasil, 2023; Abdul-Rahman, 2013). Este vírus de RNA negativo, de fita simples, é membro da família Filoviridae e causa a febre hemorrágica fatal em humanos, representando um dos piores e mais assustadores perigos para a saúde pública, resultando em um número significativo de mortes (Adams *et al.*, 2022).

A origem precisa do EBOV continua sendo enigmática para muitos estudiosos. Sabe-se que o vírus é transmitido principalmente por mamíferos como morcegos, porcos-espinhos e primatas não humanos (como macacos, gorilas e chimpanzés) (Gonzalez; Macgregor-Skinner, 2023). O primeiro surto de Ebola ocorreu em 1976 na República Democrática do Congo, próximo ao rio Ebola, dando origem ao nome da doença (Rajak *et al.*, 2015; OMS, 2021).

Com um período de incubação de 2 a 21 dias e período infeccioso variando de 4 a 10 dias, o vírus Ebola pode danificar diversas células, como hepatócitos, células endoteliais, monócitos, macrófagos e células dendríticas, afetando principalmente as últimas (Raoufi *et al.*, 2022). Esta infecção pode comprometer a resposta imunológica eficaz, levando à morte em muitos casos (NISAR *et al.*, 2020).

Embora a comunidade científica tenha implementado medidas como tratamento de pacientes, isolamento de casos e quarentena para conter a propagação da doença, o número de vacinas ou medicamentos com resposta totalmente eficaz contra o EBOV ainda é bastante reduzido, visto que desenvolvimento desses recursos demanda de um tempo significativo de pesquisa (Aquino *et al.*, 2020).

Uma alternativa promissora para acelerar a descoberta de potenciais fármacos contra o EBOV é a utilização da âncora molecular para analisar possíveis proteínas interativas presentes no sistema biológico do vírus. Isso pode revelar alvos quimioterápicos potenciais (CORONA *et al.*, 2023).

A pesquisa em questão é motivada pela urgente necessidade de encontrar soluções eficazes para o tratamento da Doença do Vírus Ebola (DVE). Diante desse desafio, os compostos naturais surgem como uma fonte rica e diversificada de moléculas com potencial terapêutico (Das; Sharangi, 2017; Das *et al.*, 2020). Entre esses compostos, a *Catharanthus roseus*, conhecida popularmente como vinca rósea, destaca-se por seus metabólitos secundários, especialmente os alcaloides, que demonstraram atividades farmacológicas diversas em estudos prévios, incluindo propriedades anticancerígenas e antiglicêmicas (Taher *et al.*, 2019).

Dentre esses alcaloides, a vinblastina e a vincristina mostraram potencial como inibidores de proteases virais em estudos preliminares (Jebamalar *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2020). Assim, a proposta de investigar os compostos da *Catharanthus roseus* como possíveis inibidores enzimáticos do vírus Ebola apresenta uma oportunidade promissora para o desenvolvimento de terapias antivirais (Souza *et al.*, 2021).

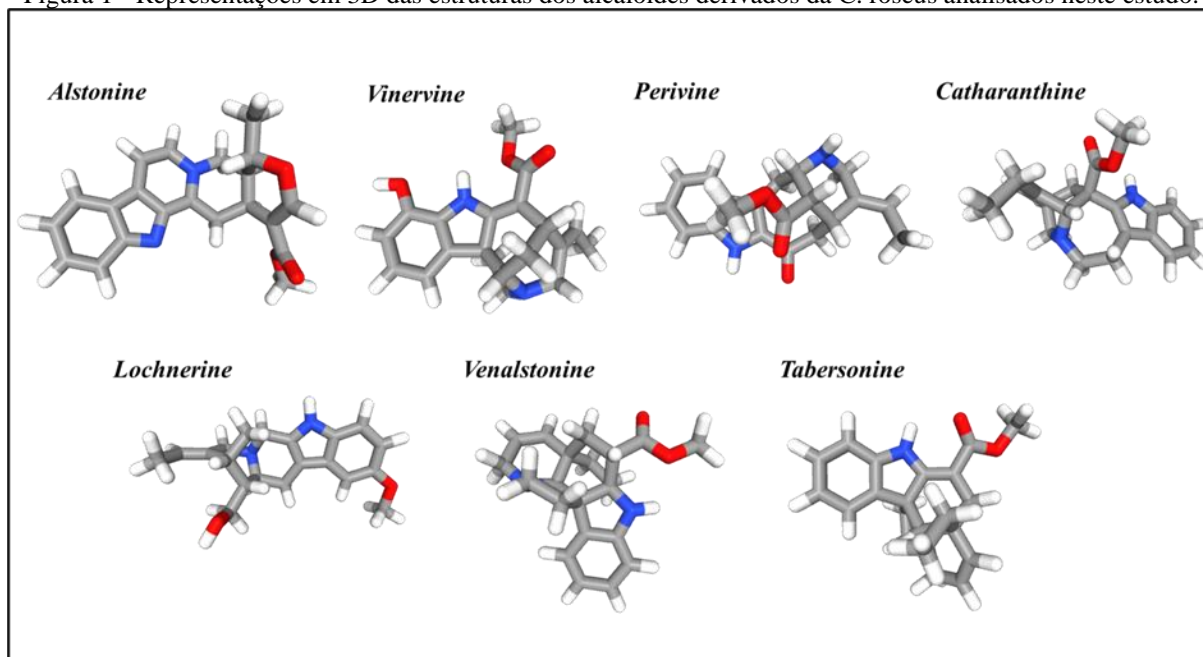
O genoma do vírus Ebola compreende várias proteínas, incluindo a grande proteína polimerase (L) e a proteína cofator viral 35 (VP35), que desempenham um replicante na síntese de RNA viral (Glanzer *et al.*, 2016). Devido à sua conservação, Basler *et al.* (2019) consideraram o complexo polimerase L-VP35 um alvo promissor para o estudo de drogas antivirais.

Diante do exposto, o escopo deste estudo visou a realização de análises *in silico*, utilizando o processo de Ancoragem Molecular, para avaliar a atividade inibitória enzimática dos metabólitos secundários da *Catharanthus roseus* em relação às proteínas cofator viral 35 (VP35). Espera-se que esses estudos contribuam para a identificação de novos inibidores que possam ser desenvolvidos como potenciais tratamentos para a Doença do Vírus Ebola.

Material e Métodos

Nesta etapa inicial do estudo, foram conduzidas operações *in silico* de ancoragem molecular com o propósito de serem identificados potenciais inibidores enzimáticos derivados da planta *C. roseus* para a proteína cofator VP35 do vírus Ebola. Para isso, foram realizadas simulações de modelagem molecular para a VP35 do EBOV, empregando diversos ligantes.

As moléculas investigadas foram: *alstonine*, *vinervine*, *catharanthine*, *lochnerine*, *perivine*, *venalstonine* e *tabersonine*. A Figura 1 ilustra as estruturas tridimensionais dessas moléculas.

Figura 1 - Representações em 3D das estruturas dos alcaloides derivados da *C. roseus* analisados neste estudo.

Fonte: Este trabalho

Além disso, os resultados das simulações destacaram os ligantes alstonine e vinervine como os mais promissores, exibindo estabilidade e eficácia inibitória em relação à proteína VP35. Adicionalmente, foram discutidos os achados das previsões ADMET, fornecendo insights cruciais sobre a farmacocinética, biodisponibilidade e toxicidade dos ligantes.

Resultados e Discussão

A. Análise dos complexos proteína-ligante

Por meio da ancoragem molecular, foram calculadas as energias de Gibbs de ligação ($\Delta G_{\text{ligação}}$) e as constantes de inibição enzimática (K_i) para os sistemas formados pelos derivados da planta *C. roseus* e a proteína VP35.

Uma menor $\Delta G_{\text{ligação}}$ indica maior estabilidade do complexo formado, enquanto uma constante de inibição enzimática baixa sugere uma barreira energética reduzida, facilitando a formação do complexo enzimático. Segundo a literatura (Araújo *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2021), valores de energia próximos a $-8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ são considerados como aceitáveis para atividade inibitória.

Dos oito ligantes investigados, apenas *alstonine* e *vinervine* demonstraram estabilidade razoável, com $\Delta G_{\text{ligação}}$ de $-8,00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-7,80 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectivamente.

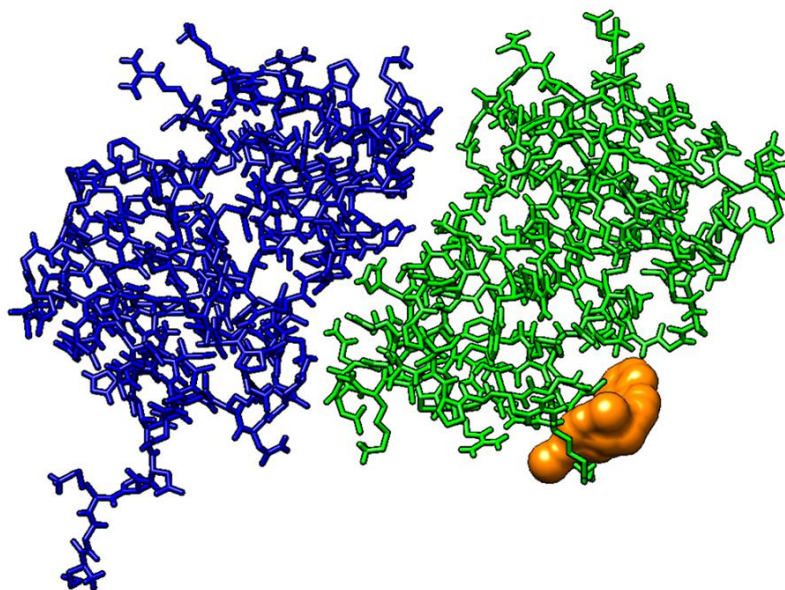
Tabela 1- Constante de inibição (K_i) e energia de ligação ($\Delta G_{\text{ligação}}$) obtidas na ancoragem molecular dos derivados da *C. roseus* e a VP35.

| Ligantes | $\Delta G_{\text{ligação}}$ (kcal · mol ⁻¹) | K_i (mol · L ⁻¹) |
|----------------------|---|--------------------------------|
| <i>alstonine</i> | -8,00 | $1,37 \times 10^{-6}$ |
| <i>vinervine</i> | -7,80 | $1,91 \times 10^{-6}$ |
| <i>catharanthine</i> | -7,41 | $3,72 \times 10^{-6}$ |
| <i>lochnerine</i> | -7,33 | $4,26 \times 10^{-6}$ |
| <i>perivine</i> | -7,14 | $5,85 \times 10^{-6}$ |
| <i>venalstonine</i> | -7,11 | $6,14 \times 10^{-6}$ |
| <i>tabersonine</i> | -6,93 | $8,26 \times 10^{-6}$ |
| <i>coronaridine</i> | -6,82 | $10,01 \times 10^{-6}$ |

Fonte: Este trabalho

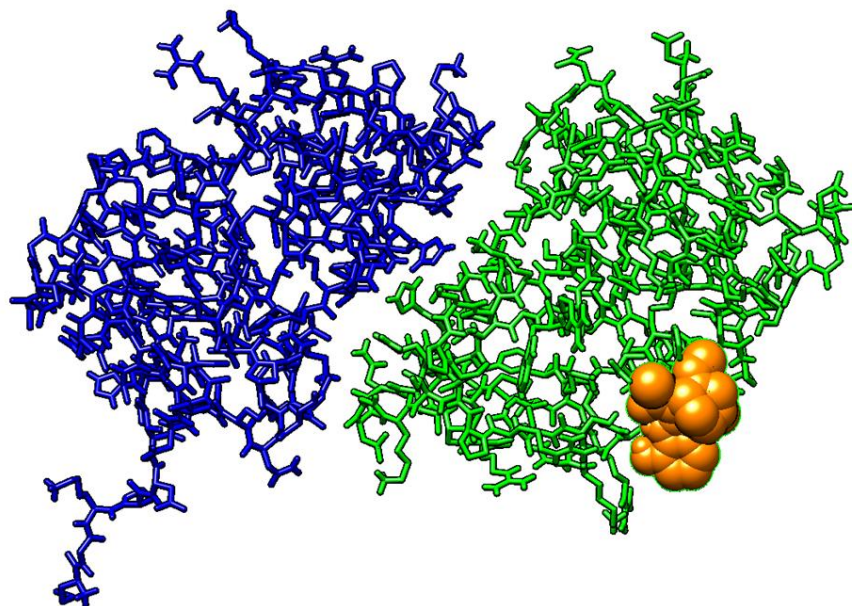
A análise das constantes de inibição enzimática revelou que tanto a alstonine quanto a vinervine apresentaram boa afinidade pelo sítio ativo da enzima VP35, com valores de $1,37 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ e $1,91 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectivamente. Isso sugere um potencial inibitório promissor desses compostos. Além disso, a investigação das interações no complexo ligante-proteína é crucial para compreender como ocorre a inibição enzimática. As figuras apresentadas mostram onde os ligantes se ancoram na proteína e as interações específicas entre eles, fornecendo insights sobre o mecanismo de inibição da VP35 do vírus Ebola pelos ligantes estudados.

Figura 2 - Estrutura da VP35 (Cadeia A: Estrutura em verde; cadeia B: Estrutura em azul) e ligante *alstonine* (laranja) ancorado na região do sítio ativo da VP35.



Fonte: Este trabalho

Figura 3 - Estrutura da VP35 (Cadeia A: Estrutura em verde; cadeia B: Estrutura em azul) e ligante *vinervine* (laranja) ancorado na região do sítio ativo da VP35.



Fonte: Este trabalho

Na tabela 2, são apresentados os resultados dos diagramas de LigPlot+ das interações entre ambas as substâncias. A análise revela que tanto a *alstonine* quanto a *vinervine* exibem um número padrão de interações hidrofóbicas.

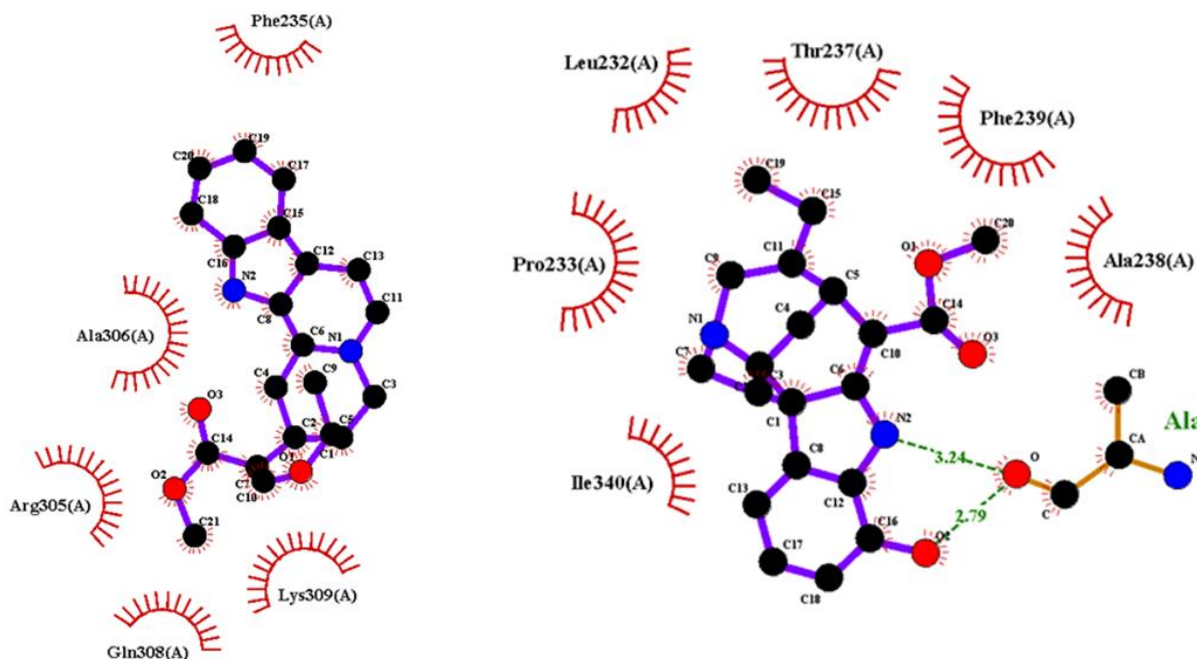
Tabela 2 - Interações hidrofóbicas e de hidrogênio dos sistemas complexos mais estáveis da *C. roseus* e a protease VP35.

| Ligante | Tipo de Interação | |
|------------------|--|------------|
| | Hidrofóbica | Hidrogênio |
| <i>alstonine</i> | Phe235, Ala306, Arg305, Gln308, Lys309 | ----- |
| <i>vinervine</i> | Leu232, Pro233, Ile340, Ala238, Phe239, Thr237 | Ala306 |

Fonte: Este trabalho

A *alstonine* interage com cinco resíduos de aminoácidos (Phe235, Ala306, Arg305, Gln308, Lys309), enquanto a *vinervine* interage com seis resíduos (Leu232, Pro233, Ile340, Ala238, Phe239, Thr237), incluindo uma interação de hidrogênio com Ala306. Embora a *alstonine* tenha menos interações hidrofóbicas (5) em comparação com a *vinervine* (6) e não demonstre interações de hidrogênio (0), a *vinervine* mostra maior estabilidade no complexo formado, contribuindo para a redução do ΔG do sistema. Além disso, a formação do complexo *alstonina* - VP35 apresenta padrões de interação hidrofóbica semelhantes a estudos anteriores, sugerindo uma região potencialmente ativa para a ligação dsRNA - VP35.

Figura 4 - (A) Diagramas LigPlot+ ilustrando as interações hidrofóbicas (detalhe em vermelho) entre o ligante alstonine em relação ao sítio ativo da VP35 do Ebola vírus. (B) Diagramas LigPlot+ ilustrando as interações hidrofóbicas (detalhe em vermelho) e de hidrogênio (linhas tracejadas) entre os ligantes vinervine em relação ao sítio ativo da VP35 do Ebola vírus.



Fonte: Este trabalho

B. Predições ADMET

As tabelas 3a, 3b e 3c apresentam os resultados das análises de "Drug-likeness", ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e toxicidade das moléculas alstonine e vinervine. O parâmetro CMC-like (Comprehensive Medicinal Chemistry) é fundamental em pesquisas de química medicinal, facilitando a identificação de candidatos promissores para o desenvolvimento de fármacos. No entanto, com base nos critérios dessa regra, as moléculas não foram aprovadas.

Da mesma forma, a regra "Lead-like" não considerou as moléculas qualificadas de acordo com seus critérios. Em relação à regra MDDR-like (MACCS II Drug Data Report), as moléculas apresentaram conformidade média. Ambas as moléculas atenderam aos critérios da "Regra dos Cinco" propostos por Lipinski et al. (1997), garantindo a biodisponibilidade de um possível fármaco no organismo humano. Além disso, elas também satisfizeram os critérios estabelecidos pela regra WDI.

Tabela 3a - Parâmetros de *Druglikeness* para os ligantes *alstonine* e *vinervine*.

| <i>Druglikeness</i> | | |
|----------------------------|------------------|------------------|
| Parâmetros | <i>alstonine</i> | <i>vinervine</i> |
| <i>CMC-like</i> | Qualificado | Qualificado |
| <i>Lead like</i> | Violado | Violado |
| <i>MDDR like</i> | Estrutura média | Estrutura média |
| <i>Rule_of_Five</i> | Adequada | Adequada |
| <i>WDI like rule (90%)</i> | Dentro do corte | Dentro do corte |

Fonte: Este trabalho

Tabela 3b - Parâmetros de ADME para os ligantes *alstonine* e *vinervine*.

| ADME | | |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Parâmetros | <i>alstonine</i> | <i>vinervine</i> |
| <i>BBB</i> | 0,52185 (absorção média) | 1.26656 (absorção média) |
| <i>Caco2</i> | 43,4839 (absorção média) | 21.6375 (absorção média) |
| <i>MDCK</i> | 2,1647 (permeab. baixa) | 92.7655 (permeab. média) |
| <i>HIA (%)</i> | 97,5063 (boa absorção) | 93.423865 (boa absorção) |
| <i>PPB (%)</i> | 54,8344 (interação fraca) | 38.779452 (interação fraca) |
| <i>Skin Perm. (Log Kp)</i> | -4,4004 (impermeável) | -4.39945 (impermeável) |

Fonte: Este trabalho

Tabela 3c - Parâmetros de toxicidade para os ligantes *alstonine* e *vinervine*.

| <i>Toxicidade</i> | | |
|------------------------|------------------|-------------------|
| Parâmetros | <i>alstonine</i> | <i>vinervine</i> |
| <i>Ames test</i> | Mutagênico | Mutagênico |
| <i>Carcino Mouse</i> | Carcinogênico | Não carcinogênico |
| <i>Carcino Rat</i> | Carcinogênico | Não carcinogênico |
| <i>Risco hERG inib</i> | Risco médio | Risco baixo |

Fonte: Este trabalho

O parâmetro Blood-Brain Barrier (BBB) é crucial para avaliar a capacidade das moléculas atravessarem a barreira hematoencefálica e alcançarem o sistema nervoso central. As moléculas *alstonine* e *vinervine* foram classificadas como de baixa e média absorção pelo sistema nervoso central, respectivamente. O parâmetro Caco-2 é essencial na previsão da absorção oral de fármacos. Ambas as moléculas exibiram absorção média.

Os dois compostos mostraram eficiente absorção intestinal humana de acordo com o Índice de Absorção Intestinal (HIA). Em relação à lipofilicidade, todas as moléculas apresentaram resultados favoráveis no teste de Permeabilidade Cutânea (Skin Permeability). No entanto, todas as moléculas demonstraram resultado positivo no teste de mutagenicidade Ames, sugerindo potencial mutagênico. Além disso, a molécula alstonine mostrou propriedades carcinogênicas, contrastando com os resultados de outros testes realizados na molécula vinervine. No teste de risco hERG, a alstonine apresentou risco moderado, enquanto a outra molécula obteve um resultado de risco baixo.

Conclusões

Em suma, este estudo destacou como a abordagem *in silico* pode ser viável e eficaz na identificação de potenciais inibidores da proteína VP35, crucial na replicação viral, utilizando ligantes derivados da *C. roseus*. Após uma análise minuciosa, foram selecionados compostos altamente promissores, com ênfase na alstonina e na *vinervine*, com base em energias livres de ligação ($\Delta G_{\text{Ligação}}$) e atividade inibitória favorável (constantes de inibição enzimática). Isso ressalta a importância da triagem virtual e da ancoragem molecular na identificação de moléculas bioativas.

A *alstonine* e a *vinervine* apresentaram resultados variados em termos de toxicidade. Embora mostrem algumas características promissoras, como conformidade com critérios de biodisponibilidade e eficiente absorção intestinal, também exibiram propriedades mutagênicas e carcinogênicas. Isso destaca a necessidade de estudos adicionais para avaliar seu potencial terapêutico no tratamento do vírus Ebola.

Agradecimentos

Agradeço ao IFMA campus Caxias pelo aporte financeiro, a profa. Marta e ao Professor Janilson pela confiança, sendo ambos fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Referências

ABDUL-RAHMAN, T.; LAWAL, L.; MEALE, E.; AJETUNMOBI, O. A.; TOLUWALASHE, S.; ALAO, U. H.; SIKORA, K. Inequitable access to Ebola vaccines and the resurgence of Ebola in Africa: A state of arts review. *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 8, 2023.

ADAMS, Joseph et al. EBOLApred: A machine learning-based web application for predicting cell entry inhibitors of the Ebola virus. *Computational Biology and Chemistry*, v. 101, p. 107766, 2022.

AQUINO, E. M. L.; SILVEIRA, I. H.; PESCARINI, J. M.; AQUINO, R.; SOUZA-FILHO, J. A.; ROCHA, A. S. B.; FERREIRA, A. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2423–2446, 2020.

ARAÚJO, J. L.; SOUSA, A. de O.; BASTOS, R. S.; SANTOS, G. T.; ARAÚJO, J. L.; ROCHA, J. A. Estudo *in silico* da atividade biológica por docagem molecular da desloratadina contra esquistossomose. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [s.l.], n. 28, p. e993, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e993.2019>.

AZIM, Kazi Faizul et al. Screening and druggability analysis of some plant metabolites against SARS-CoV-2: An integrative computational approach. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 20, 2020.

BAJAD, Nilesh Gajanan et al. Indole: A promising scaffold for the discovery and development of potential anti-tubercular agents. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 3, 2022.

BASLER, C. F. et al. Virus and host interactions critical for filoviral RNA synthesis as therapeutic targets. **Antiviral Research**, v. 162, p. 90-100, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.12.006>>. et al Acesso em: 30 jan. de 2024.

CORONA, Angela et al. Ebola virus disease: In vivo protection provided by the PAMP restricted TLR3 agonist rintatolimod and its mechanism of action. **Antiviral Research**, v. 212, p. 105554, 2023.

DAS, A.; SARKAR, S.; BHATTACHARYYA, S. Biotechnological advancements in *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 4811–4835, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00253-020-10592-1>>. Acesso em: 30 jan. de 2024.

DAS, S.; SHARANGI, A. B. Madagascar periwinkle (*Catharanthus roseus* L.): Diverse medicinal and therapeutic benefits to humankind. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 6, n. 5, p. 1695–1701, 2017.

FELDMANN, Heinz; SANCHEZ, Anthony; GEISBERT, Thomas. Filoviridae: Marburg and ebola viruses. In: **Fields Virology: Sixth Edition**. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2013.

GLANZER, J. G.; BYRNE, B. M.; MCCOY, A. M.; JAMES, B. J.; FRANK, J. D.; OAKLEY, G. G. *In silico* and in vitro methods to identify Ebola virus VP35-dsRNA inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 21, 2016, p. 5388–5392. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.065>>. Acesso em: 30 jan. de 2024.

GONZALEZ, J. P.; MACGREGOR-SKINNER, G. Dangerous Viral Pathogens of Animal Origin: Risk and Biosecurity. In: SING, A. (Ed.). **Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals**. Springer, Cham, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-27164-9_41>. Acesso em: 30 jan. de 2024.

JEBAMALAR, J. A.; U. JOTHI; G. THIYAGARAJAN; T. SIVAKUMAR. Evaluation of antimicrobial activity and phytochemicals analysis of whole plant extract of *Vinca rosea*. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 12, n. 8, p. 132-136, 2019.

KASTRITIS, P. L.; VISSCHER, K. M.; DIJK, D. J. V.; BONVIN, A. M. J. J. **Proteins**, v. 81, p. 510-518, 2013.

KRÄHLING, V.; ERBAR, S.; KUPKE, A.; NOGUEIRA, S. S.; WALZER, K. C.; BERGER, H.; SAHIN, U. Self-amplifying RNA vaccine protects mice against lethal Ebola virus infection. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 2, p. 374-386, 2023.

MARQUES, Paulo Roberto Brasil de Oliveira; YAMANAKA, Hideko. Biossensores baseados no processo de inibição enzimática. **Química Nova**, v. 31, p. 1791-1799, 2008.

MITRA, Saikat et al. Therapeutic potential of indole alkaloids in respiratory diseases: A comprehensive review. **Phytomedicine**, v. 90, 2021.

NALLASAMY, Lavanya et al. Functional characterization of promiscuous tryptophan decarboxylase from indole alkaloids producing *Rauvolfia tetraphylla* L. **Journal of King Saud University - Science**, 2024.

NISAR, Kottakkaran Sooppy et al. A novel design of evolutionally computing to study the quarantine effects on transmission model of Ebola Virus Disease. **Results in Physics**, p. 106408, 2023.

OMS. **Relatório de progresso sobre a estratégia regional e o plano estratégico para as doenças tropicais negligenciadas 2014–2020 na região africana da OMS**. Brazzaville: OMS, 2021.

RAJAK, H.; JAIN, D. K.; SINGH, A.; SHARMA, A. K.; DIXIT, A. Ebola virus disease: passado, presente e futuro. **Asian Pac. J. Trop. Biomed.**, v. 5, n. 5, p. 337–343, 2015. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30365-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30365-8)> et al. Acesso em: 29 de jan. de 2024.

RAOUFI, E.; BAHRAMIMEIMANDI, B.; DARESTANIFARAHANI, M.; HOSSEINI, F.; SALEHI-SHADKAMI, M.; RAOUFI, H.; AFZALIPOUR, R. Docking-Based Screening of Cell-Penetrating Peptides with Antiviral Features and Ebola Virus Proteins as a Drug Discovery Approach to Develop a Treatment for Ebola Virus Disease. In: CLABORN, David. **Current Perspectives on Viral Disease Outbreaks - Epidemiology, Detection and Control**, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.5772/intechopen.97222>>. Acesso em: 30 jan. de 2024.

RODRIGUES, R. P.; MANTOANI, S. P.; DE ALMEIDA, J. R.; PINSETTA, F. R.; SEMIGHINI, E. P.; DA SILVA, V. B.;* DA SILVA, C. H. P., Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos, **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p.739-736, dez., 2012.

SOUZA, J. L.; LIMA, F. das C. A.; CRUZ, J. V.; ALMEIDA, T. dos R.; SILVA, C. B. B. da. In silic study of alkaloids derived from *Catharanthus roseus* in the active site of *Trypanosoma cruzi* by molecular docking. Research, **Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 5, 2022.

TAHER, Z. M.; AGOULLAL, F.; LIM, J. R.; MAROF, A. Q.; DAILIN, D. J.; NURJAYADI, M.; RAZIF, E. N. M.; GOMAA, S. E.; EL ENSHASY, H. A. Anticancer Molecules from *Catharanthus roseus*. **Indonesian Journal of Pharmacy**, v. 30, n. 3, p. 147-156, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss3pp147>>. Acesso em: 30 jan. de 2024.

TARANTO, Alex Gutterres et al. Estudos QSAR e Ancoragem Molecular de Inibidores da Atividade Biológica do Fator de Inibição da Migração dos Macrófagos (MIF). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, 2012.