

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JÁIZOR DA SILVA JONCO

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS *IN SILICO* DE PREDIÇÃO DE TOXICIDADE
DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS CANDIDATAS A FÁRMACOS PARA O
TRATAMENTO DA COVID-19**

Uruguiana

2022

JÁIZOR DA SILVA JONCO

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS IN SILICO DE PREDIÇÃO DE TOXICIDADE
DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS CANDIDATAS A FÁRMACOS PARA O
TRATAMENTO DA COVID-19**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação *Strictu sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Fávero Reisdorfer Paula

Uruguiana

2022

JÁIZOR DA SILVA JONCO

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS IN SILICO DE PREDIÇÃO DE TOXICIDADE DE
SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS CANDIDATAS A FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA COVID-
19**

Dissertação/Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre/Doutor em (Área do mestrado ou doutorado).

Dissertação defendida e aprovada em: 05 de julho de 2022.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fávero Reisdorfer Paula
Orientador
(UNIPAMPA)

Prof. Dr. André Valle de Bairros
UFSM

Prof. Dr. Michel Mansur Machado

UNIPAMPA



Assinado eletronicamente por **FAVERO REISDORFER PAULA, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 16/09/2022, às 09:25, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **MICHEL MANSUR MACHADO, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/09/2022, às 09:18, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **ANDRÉ VALLE DE BAIROS, Usuário Externo**, em 26/09/2022, às 14:03, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0931137** e o código CRC **93899C9B**.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

J76a Jonco, Jáizor da Silva
Aplicação de metodologias in silico de predição de
toxicidade de substâncias bioativas candidatas a fármacos para
o tratamento da COVID-19. / Jáizor da Silva Jonco.
116 p.

Dissertação(Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 2022.
"Orientação: Fávero Reisdorfer Paula".

1. Toxicidade in silico. 2. SARS-CoV-2. 3. Fármacos. I.
Titulo.

Dedico esta dissertação aos meus familiares, amigos e colegas em especial a minha mãe que sempre acreditou em todos os meus sonhos e a minha filha que soube entender toda vez que o pai esteve ausente.

AGRADECIMENTO

Ao CRIADOR, pois acima da ciência que eu prezo, há uma Força Maior que temo.

Ao Prof. Dr. Fávero pela orientação e muito além, a convivência estabelecida pela tela do notebook, em encontros virtuais que atenuaram a distância das aulas presenciais.

Aos professores do PPGCF minha gratidão pelo conhecimento compartilhado, pelos desafios estabelecidos, metas alcançadas, frente ao novo modelo de ensino ao qual tivemos de nos adaptar não por escolha própria, mas pela necessidade que o momento apresentava.

Ascolegas Caren, Fernanda, Iury, Jonathan, Léia, as Marianas e todos mais que tivemos a oportunidade de trocar conhecimentos e experiências e que contribuíram no processo de desenvolvimento dessa pesquisa.

A minha família em especial meu irmão Leonardo, meu TI pessoal, sem horário definido nem remuneração para me atender, sempre solucionando meus problemas digitais e hardware.

Ao meu padrasto Clóvis que não houve um lugar que eu queira ter ido que ele não me levasse.

A minha mãe Zoraide que sempre me apoiou em todas minhas escolhas por mais absurdas que elas pudessem parecer.

A minha filha Larissa que soube abrir mão de parte da sua infância toda vez que o pai dizia:

- hoje não dá, tenho que estudar.

A universidade pública e gratuita que possibilita que pessoas menos abastadas também desvendem a senda do conhecimento.

E a todas as pessoas que vibraram positivamente para que essa pesquisa se realizasse com êxito.

RESUMO

A COVID-19 é uma enfermidade viral causada por um coronavírus que resultou em milhões de mortes ao redor do planeta. Vários fármacos têm sido sugeridos e utilizados para o tratamento da COVID-19, sendo muitos destes utilizados na terapêutica de outras patologias e tem proposta de reposicionamento farmacológico para atenuar os efeitos causados pelo vírus. Entre os fármacos utilizados de maneira indiscriminada pela população estão os considerados “kit covid” e duas propostas de fármacos novos, como o molnupiravir e o nirmatrelvir. O coquetel empregado no kit covid não tem atividade antiviral comprovada e não apresenta benefício para os pacientes atingidos. Estas substâncias e seus produtos de biotransformação não têm toxicidade totalmente estabelecida e estudos sobre os danos potenciais causados pelo uso inadequado devem ser realizados. O trabalho de pesquisa envolveu a aplicação de métodos *in silico* no estudo de biotransformação e predição dos efeitos tóxicos potenciais de substâncias usados no combate ao vírus SARS-CoV-2.

A geração de metabólitos desconhecidos foi determinada pelo software Biotransformer e avaliação de metabolismo de pequenas moléculas em tecidos humanos. Dos fármacos cloroquina, azitromicina e a ivermectina (B1a/b) do “kit covid”. Os fármacos e os produtos gerados tiveram o risco de efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante, tóxico ao sistema reprodutivo (*Osiris Property Explorer*), hepatotoxicidade e genotoxicidade (pKCSM) avaliados.

A busca de metabólitos resultou em 17, 28, 35/38 produtos de biotransformação para a cloroquina, azitromicina e ivermectinas (B1a/b), respectivamente. A cloroquina apresentou risco de efeito mutagênico, irritante, genotóxico e hepatotóxico. E os 17 produtos gerados apresentaram efeito mutagênico, e 11 efeitos irritantes, sendo o metabólito acetaldeído o mais tóxico nos parâmetros avaliados, em especial de causar hepatotoxicidade. A azitromicina apresentou baixos riscos teóricos de toxicidade, com exceção ao risco de hepatotoxicidade. 27 de seus metabólitos também apresentaram este risco, com exceção de apenas um. As ivermectinas apresentaram efeito potencial hepatotóxico com o uso do pKCSM, sendo que o software Osiris não apresentou capacidade de resolução na previsão da toxicidade para estes compostos. Os resultados indicam que uso concomitante destes fármacos e seus produtos de biotransformação gerados podem potencializar o efeito hepatotóxico predito nestes estudos. Este fato pode ser agravado por uso em longos períodos de tempo. A predição de produtos de

biotransformação e da toxicidade permitiu a obtenção de informações adicionais as da literatura sobre a toxicidade do uso inadequado do “kit covid”.

Palavras chave: Toxicidade *in Silico*, SARS-CoV-2, Fármacos.

ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease caused by the coronavirus that has resulted in millions of deaths around the planet. Several drugs have been suggested and used for the treatment of COVID-19, many of which are used in treatment of other pathologies and proposes a pharmacological repositioning to mitigate the effects caused by the virus. Among the drugs used indiscriminately by the population are the so-called “covid kit” and two proposals for newer drugs such as molnupiravir and nirmatrelvir. The cocktail used in the covid kit has no proof of antiviral activity and neither shows benefit to the affected patients. These substances and their biotransformation products do not have fully established toxicity; studies on the potential harm caused by the improper use of them must be carried out. The research work involved the application of *in silico* methods in the study of biotransformation and prediction of potential toxic effects from substances used to fight the SARS-CoV-2 virus.

The generation of unknown metabolites was determined by the software Biotransformer and by the assessment of small molecule metabolism in human tissue. The drugs were chloroquine, azithromycin and ivermectin (B1a/b) from the “covid kit”. The drugs and the generated products had the risk of mutagenic effects, tumorigenic, irritant and toxic to the reproductive system (Osiris Property Explorer), hepatotoxicity and genotoxicity (pKCSM) evaluated.

The search for metabolites resulted in 17, 28, 35/38 biotransformation products for chloroquine, azithromycin and ivermectins (B1a/b), respectively. Chloroquine presented a risk of mutagenic, irritating, genotoxic and hepatotoxic effects. The 17 generated products showed mutagenic effect, and 11 irritating effects, being the acetaldehyde metabolite the most toxic in the parameters evaluated, especially causing hepatotoxicity. Azithromycin presented low theoretical risks of toxicity, excepting the risk of hepatotoxicity. 27 of its metabolites also showed this risk, with the exception of only one. Ivermectins had a potential hepatotoxic effect when used with the pKCSM, and the Osiris software did not show resolving ability in predicting toxicity for these compounds. The results indicate that the concomitant use of these drugs and their biotransformation generated products can potentiate the hepatotoxic effect predicted in these studies. This fact can be aggravated by the use of them over long periods of time. The prediction of biotransformation products and toxicity granted the obtainment of additional information to the literature about the toxicity of inappropriate use of the “covid kit”.

Keywords: Toxicity *in Silico*, SARS-CoV-2, Drugs.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Programas computacionais utilizados e suas categorias de risco de efeitos tóxicos37
- Tabela 2-Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da azitromicina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....39
- Tabela 3- Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da betametasona com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....41
- Tabela 4-Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da cloroquina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....43
- Tabela 5-Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da hidroxicloroquina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....44
- Tabela 6- Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da ivermectina B1a com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....48
- Tabela 7- Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da ivermectina B1b com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....49
- Tabela 8- Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da nitazoxanida com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.....52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química dos fármacos elencados na pesquisa	24
Figura 2- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da Azitromicina gerados com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	79
Figura 3- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da Azitromicina gerados com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C)	80
Figura 4- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da azitromicina de maior toxicidade gerados com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	81
Figura 5- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da betametasona de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	84
Figura 6- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da betametasona de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	85
Figura 7- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da cloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	87
Figura 8- Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação <i>in silico</i> da cloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ap. - aparelho

efec. - efeito

p. - página

rel.-relação

rep. -reprodutor

LISTA DE SIGLAS

ACE2 – Enzima conversora de angiotensina 2

ADMET – Administração, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade

AMES – Toxicidade ames

BDCQ–bidesetilcloroquina

BMIT - Ferramenta de Identificação metabólica

BMPT- Ferramenta de Previsão de Metabolismo

CAR – Carcinogênico

COVID – Corona Vírus

CQ – Cloroquina

DCQ –Desetilcloroquina

DHCQ – Desetilhidroxicloroquina

EUA – Estados Unidos da América

GABA - Ácido neurotransmissor gama-aminobutírico

HCQ – Hidroxicloroquina

hERG-1 – Inibidores dos canais de cálcio I

hERG-2 – Inibidores dos canais de cálcio II

HEP – Hepatóxico

IL6 – Interleucina 6

IRR – Irritante

MERS – Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MUT – Mutagênico

NHI - National Institutes of Health US

PFOR - Piruvato/flavodoxinaoxidoreductase

pKCSM–Previsão farmacocinéticas de pequenas moléculas

QSAR – Relação quantitativa de estrutura atividade

QT–É a medida do início do complexo QRS até o final da onda T.

RAE – Efeito sobre o aparelho reprodutor

RDC N°405 – Resolução de diretoria colegiada N°405

REA - Relação Estrutura atividade

RNA – Ácido ribonucléico

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. OBJETIVOS	21
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
4.1 COVID-19	22
4.2 Fármacos do Kit Covid	24
4.3 Azitromicina.....	26
4.4 Betametasona	28
4.5 Quinolinas	29
4.6 Ivermectina.....	31
4.7 Nitazoxanida	34
4.8 Fármacos Novos.....	35
4.9 Métodos In Silico	36
4.9.1 Predição de Toxicidade	36
4.9.2 Biotransformação	38
5. MATERIAIS e MÉTODOS	38
5.1 Compostos.....	38
5.2 Métodos Computacionais.....	38
5.2.1 Predição de Toxicidade	38
5.2.2 Predição de Biotransformação	40
6. RESULTADOS e DISCUSSÃO.....	40
6.1 Considerações Sobre os Programas Computacionais.....	41
6.1.1 BioTransformer	43
6.1.2 Predição de Toxicidade	43
7. CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO I	72
ANEXO II	79

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi descrito o surgimento de um vírus patogênico na província de Wuhan na China. Este patógeno foi identificado como um coronavírus, similar ao SARS-CoV-1, e é responsável por causar a COVID 19. Esta doença causa disfunções respiratórias, hematológicas e neurológicas graves, entre outros efeitos, até janeiro de 2022, tinham sido confirmados mais de 346 milhões de casos em todo o mundo e cerca de 5,5 milhões de mortes (OMS, 2022).

Na atualidade, é intensa a pesquisa global e a busca de respostas sobre qual a terapêutica eficaz para o tratamento da COVID-19 e se algum medicamento de uso corrente na medicina é capaz de combater a infecção viral causada pelo SARS-CoV-2. Nesse intuito, várias pesquisas buscam a descoberta de novos fármacos e também o reposicionamento de fármacos já utilizados em outras patologias. Este vírus causa danos aos sistemas respiratório, hematológico, entérico, hepático e neurológico central de pacientes infectados e que desenvolvem a doença (Weiss e Leibowitz, 2011; Pos e Perlman, 2013).

É de conhecimento público que alguns fármacos já foram testados sem sucesso no combate ao SARS-CoV-2, no entanto estas substâncias têm sido amplamente usadas para fins de profilaxia, combate a sintomas e ao vírus, e para redução de tempo de internação ou mesmo da gravidade da doença. Segundo consta na RDC N°405 de 22/07/2020 observa-se que os medicamentos Azitromicina, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Ivermectina e Nitazoxanida que eram de livre compra ao público passaram a ser de receituário de controle especial. A Azitromicina deveria ser dispensada, muito antes da pandemia, somente com prescrição médica em duas vias carbonada, devido ao fato de ser considerada uma substância antibiótica. (RDC N°20/2011).

Outras opções terapêuticas têm sido sugeridas para o uso na prevenção e combate a COVID 19. O uso destas moléculas é bastante polêmico uma vez que o seu emprego é permitido em alguns países ou cidades e em outros teve o seu uso não recomendado ou autorizado por órgãos sanitários oficiais. Surpreendentemente, um estudo recente sugeriu uma associação de aumento da mortalidade global identificada em pacientes tratados com Hidroxicloroquina sem Azitromicina em comparação apenas com o cuidado padrão e também não apontou evidências de que o uso de hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, reduziu

o risco de ventilação mecânica em pacientes internados com Covid-19. (MAGAGNOLI *et al.*, 2020).

Embora o Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19 do National Institutes of Health não tenha recomendado o uso ambulatorial de ivermectina, zinco ou dexametasona para tratamento ou prevenção de COVID-19, o aumento da dispensação de cada um desses produtos coincidiu com um aumento nacional de casos COVID-19 a partir de julho de 2020 e outro aumento nacional em a queda que continuou em dezembro de 2020 (NHI, 2020). Este cenário se agrava ainda mais a partir da sugestão de aplicação de dosagens destes fármacos diferente da usual, indicada na terapêutica, ou menor espaço de tempo entre doses e/ou uso de associações de fármacos, potencial de interações medicamentosas, e do tempo de uso prolongado para fins de evitar a contaminação com o vírus.

Na química medicinal, o uso de testes *in silico* (via computacional) está sendo utilizado desde a década de 80, auxiliando no processo de planejamento e na descoberta de fármacos (P&D de fármacos) de maneira mais racional, promovendo redução de custos e de tempo para a indústria farmacêutica (MARIÑO, 2014). A utilização dos métodos computacionais promove a redução do uso de animais de laboratório, dos efeitos tóxicos e mortes causadas a estes, e também dos custos dos experimentos realizados.

Nesse ambiente extremamente promissor para as áreas de Toxicologia e Química Medicinal, a utilização de ferramentas computacionais (*in silico*), como softwares com dados de REA (Relação Estrutura atividade), QSAR (*Quantitative Structure-activity Relationship*) e busca de similaridade estrutural e de cálculo de propriedades físico-químicas que já têm reconhecida aplicação no campo do desenvolvimento de novos fármacos (SANTOS, 2011) e tem aplicação ampla na toxicologia. No caso de compostos bioativos o seu emprego permite que se avalie o potencial tóxico.

O termo “toxicidade *in silico*” refere-se a experimentos computacionais, cálculos matemáticos ou análise científica de dados de substâncias químicas através de ferramentas computacionais que os analise e faça a predição de uma possível atividade toxicológica ou de propriedades físico-químicas que possam interferir na toxicidade (BRITO, 2010). Os resultados obtidos com metodologias de predição computacional da toxicidade vêm sendo utilizadas como um marcador de possível potencial toxicológico que podem afetar células humanas, órgãos ou até embriões. O conjunto destas metodologias está demonstrando enorme utilidade na produção de informação para a indústria química e farmacêutica e grupos de

pesquisa em Universidades no estágio de planejamento de fármacos, novas moléculas de interesse químico e farmacêutico e a toxicologia, ajudando a identificar em fase pré-clínica compostos com baixo potencial toxicológico (VALERIO, 2009; ANDRIGHETTIFROHNER *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2009).

Os testes *in silico* são promissores na elucidação dos efeitos tóxicos potenciais uma vez que não podem sempre serem 100% assertivos, mas de certa forma, fornecem dados que apontam para uma tendência de ocorrência de efeitos tóxicos. Os resultados podem ainda indicar seletividade e ser utilizados para direcionar algum efeito tóxico específico a ser avaliado, seja mutagenicidade, carcinogenicidade, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, teratogenicidade, irritante ou efeitos sobre o aparelho reprodutor, entre outros (SANTOS, 2011 *apud* KAVLOCK, 2008; CRONIM, 2010).

A predição *in silico* da toxicidade dos fármacos se apresenta como uma atividade distante dos padrões definidos pela literatura dos testes de fármacos mais antigos, ou seja, com mais tempo já no mercado. Desta forma, para fármacos já empregados na terapêutica permite que sejam revistas e forneçam dados em relação ao uso no tratamento de outras enfermidades. Na busca de novos fármacos este sistema de avaliação não se sobrepõe aos demais testes, tendo em vista que muitos fármacos na verdade são pró-fármacos que necessitam de uma biotransformação hepática ou enzimática para se tornarem ativos no organismo humano. Assim, ensaios de toxicidade experimentais, *in vitro* e *in vivo*, são importantes para a avaliação de um novo fármaco. Neste cenário, as predições *in silico* não substituem nem desqualificam testes experimentais porque são considerados complementares entre si (BRITO, 2010).

Entre as várias propostas de protocolos terapêuticos apresentados frente ao combate da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 verifica-se que há necessidade da realização de estudos sobre a toxicidade destes fármacos e de seus produtos de biotransformação. O coquetel empregado no kit covid não tem atividade antiviral comprovada e não apresenta benefício para os pacientes atingidos. Estas substâncias e seus produtos de biotransformação não têm toxicidade totalmente estabelecida e estudos sobre os danos potenciais causados pelo uso inadequado devem ser realizados.

Neste cenário, esta pesquisa buscou saber se tais fármacos podem causar efeitos de toxicidade nos seres humanos através da aplicação de métodos *in silico* no estudo de biotransformação e predição dos efeitos tóxicos potenciais de substâncias usadas no combate

ao vírus SARS-CoV-2. Estes resultados vão complementar e auxiliar na compreensão de possíveis efeitos tóxicos causados por fármacos usados na pandemia de COVID-19.

2. JUSTIFICATIVA

A ocorrência da pandemia de COVID-19 evidencia a urgência da descoberta de agentes que possam ser empregados no tratamento da enfermidade. O uso de medicamentos do kit covid de forma não usual, desmedida e sem indicação comprovada requer o desenvolvimento de estudos que comprovem ou complementem a segurança ou toxicidade destes compostos. Da mesma forma, o surgimento de fármacos novos, desenvolvidos para combater a COVID-19, necessitam de informações que direcionem o seu emprego seguro e eficiente.

Este trabalho tem justificativa a partir da agilidade e confiabilidade das ferramentas de predição de toxicidade utilizadas. A predição promove a obtenção de resultados que promovem uma redução do tempo gasto em pesquisa, uma vez que esses softwares trabalham com inúmeras frações de fármacos elencadas em seus bancos de dados. As respostas obtidas a partir da determinação de potencial toxicidade de candidatos a fármacos antivirais a serem utilizadas no tratamento da COVID-19 podem ser empregadas para traçar o melhor perfil terapêutico, além de favorecer as características farmacocinéticas.

Nesse momento é necessário entender o cenário de uso seguro de medicamentos e confirmar se os fármacos sugeridos para o tratamento e profilaxia da COVID-19 ou os compostos novos são seguros ou se a população está sendo exposta a riscos potenciais de danos a sua saúde.

3. OBJETIVOS

- Estudar fármacos e produtos de biotransformação de fármacos do kit COVID e compostos bioativos potenciais empregados indicados como agentes com ação anti-SARS-CoV-2;
- Realizar a predição da formação de produtos de biotransformação e da toxicidade para fins de prover o entendimento de potenciais riscos dos compostos estudados elencados na pesquisa;
- Avaliação das propriedades físico-químicas dos compostos estudados.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 COVID-19

A COVID-19 é uma enfermidade infecciosa causada pelo betacoronavírus intitulado SARS-CoV-2 que apresenta sintomas como febre, tosse seca, cansaço em sua maioria. Esta enfermidade pode causar ainda perda de paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dores de garganta e cabeça, muscular ou em juntas, diferentes tipos de erupção cutânea, náusea ou vômito, diarreia, calafrios ou tonturas. Esta enfermidade pode ainda resultar no desenvolvimento de cascata de reação inflamatória, formação de trombos e em problemas nos sistemas respiratório, e pode causar óbito de pacientes que desenvolvem a enfermidade (OPAS, 2022).

Em fevereiro de 2022 a pandemia de COVID-19 já resultou em aproximadamente 25 milhões de casos e 698 mil óbitos somente no Brasil, o que evidencia a gravidade da enfermidade para a saúde pública (Painel Coronavírus do Ministério da Saúde do Brasil).

A enfermidade é particularmente perigosa para parcelas vulneráveis da população contaminada uma vez que pacientes com comorbidades tipo diabetes, cardiopatiase, idosos portadores de doenças respiratórias e crônicas (Zhu *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020) podem ter seu estado de saúde agravado por esta virose.

Este coronavírus surgiu em 2019 em um mercado público na cidade de Wuhan, China, e se disseminou pelo mundo. O SARS-CoV-2 apresenta RNA envelopado de fita única, pertencente ao subgênero sarbecovírus da família Coronavirida 2 e seu genoma tem tamanho de 29.891 nucleotídeos, codificando 9.860 aminoácidos (HAN *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020). Foram determinadas diversas variantes da cepa original do vírus, sendo a Alfa, Beta, Gama e Delta e a Ômicron as de maior preocupação clínica (OPAS, 2022).

Atualmente, várias sugestões terapêuticas e medidas sanitárias têm sido propostas para o combate a COVID-19. Entre as principais medidas observadas pelo autor na execução do serviço profissional farmacêutico em drogaria se destacam a redução da exposição ao vírus, com o uso de máscaras, realizar higiene de mãos e superfícies com álcool 70°, realizar ventilação de ambientes, evitar aglomerações e reduzir o contato com outras pessoas.

A terapêutica utilizada é o emprego de vacinas que protegem o paciente das formas mais graves da doença, o manejo e cuidados médicos de pacientes internados, e o uso de medicamentos para tratar os sintomas causados pela infecção. Neste contexto, vários fármacos, com indicação terapêutica para outras enfermidades, e substâncias bioativas foram estudadas e utilizadas como propostas ao tratamento desta virose.

Algumas destas medicações têm sido agrupadas em associações medicamentosas conhecidas como “kits COVID” que não apresentam eficácia comprovada. Alguns destes kits têm diferença de sugestões de composição dos fármacos utilizados, podendo variar de cidade para cidade ou ainda sofrer influência dos seus diferentes prescritores. Então por um lado temos ações que incluíam entre outras a promoção de medicamentos não comprovados contra a Covid-19, como Hidroxicloroquina, Ivermectina e Nitazoxanida, e por outro lado a sabotagens de intervenções estabelecidas, como distanciamento social, uso de máscara e vacinação (VENTURA, 2021).

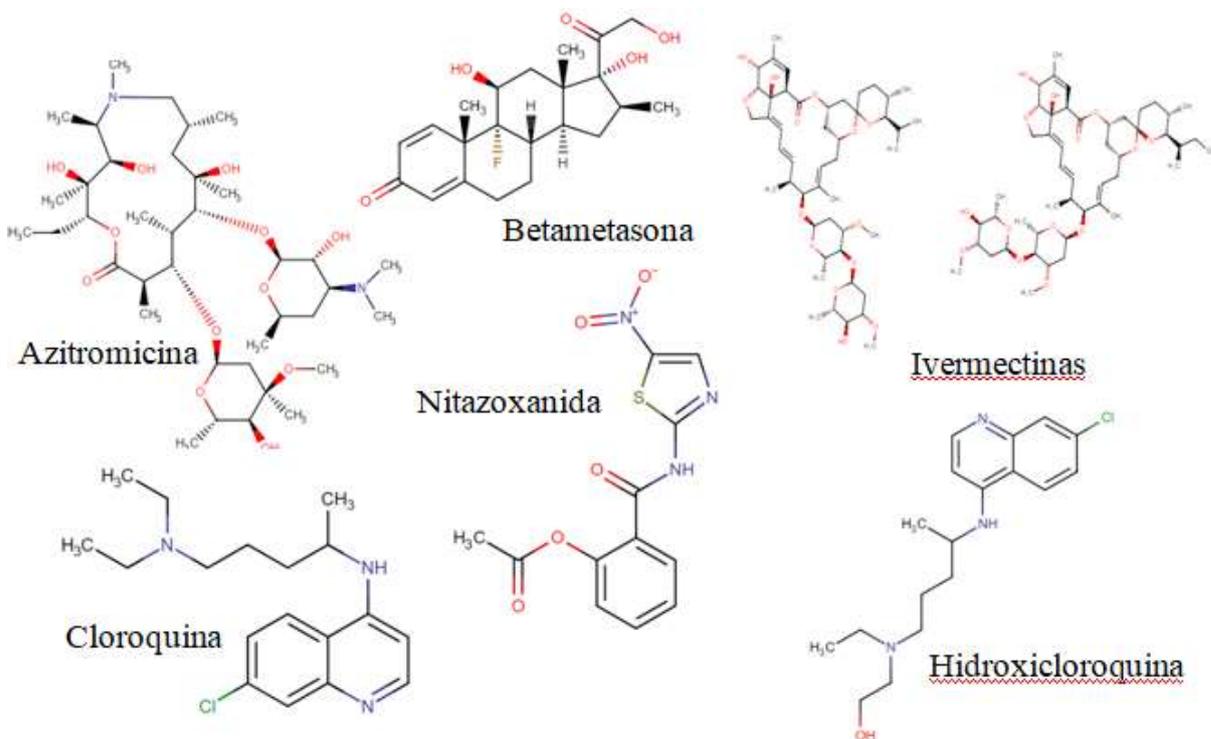
Estes medicamentos por vezes apresentam a dosagem da medicação diversa da empregada no seu protocolo usual, uso indiscriminado por longos períodos e sem observação sobre possíveis interações medicamentosas de seu uso combinado, sendo algumas vezes utilizada por via de administração exótica a estabelecida, como a via inalatória. Entre estes fármacos citam-se a Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, as Ivermectinas, a Nitazoxanida, a Dexametasona, vitamina D, o elemento químico zinco, e até substâncias experimentais como a proxalutamina, entre outras, conforme observado pelo próprio autor na execução diária dedispensação no serviço profissional em drogarias.

Estes fármacos têm toxicidade parcialmente estabelecida, uma vez que estes têm sido utilizados muitas vezes de forma diferente da descrita na terapêutica. Da mesma forma, os produtos de sua biotransformação têm pouca descrição na literatura e os seus efeitos tóxicos não foram ainda estabelecidos. Além disso, a Hidroxicloroquina e a Azitromicina podem causar sérios problemas cardíacos, ainda mais quando combinadas, o que é particularmente preocupante em tratamento ambulatorial (NIH, 2021). Assim é importante o estudo destes compostos para fins de segurança clínica do seu emprego no combate a COVID-19.

4.2 FÁRMACOS DO KIT COVID

Inicialmente, os fármacos cloroquina e ou hidroxicloroquina, foram associadas ao antibiótico azitromicina para o tratamento da COVID-19 (UZUNOVA *et al.*, 2020). Logo em seguida foi sugerido a inserção de sulfato de zinco, a nitazoxanida e a vitamina D. Estas substâncias e seu uso combinado foram intituladas “kit covid” (SANTOS-PINTO *et al.*, 2021; FURLAN e CARAMELLI, 2021). Os derivados quinolínicos, o antibiótico e o composto organometálico de zinco têm sugestão de mecanismo de ação a inibição da entrada do vírus nas células humanas. A nitazoxanida é um antiparasitário que tem uso no tratamento de infecções causadas por rotavírus e desta forma tiveram a sugestão de uso para combater o SARS-CoV-2. Da mesma forma a ivermectina foi sugerida como composto eficaz para combater a COVID 19 quando no início da enfermidade. A partir de março de 2020 ocorreram picos nas prescrições de produtos sugeridos para o tratamento de COVID-19 como a hidroxicloroquina, cujo uso terapêutico é aprovado para outras doenças (SHEHAB *et al.*, 2020, FURLAN e CARAMELLI, 2021). Adicionalmente veio a sugestão de outros fármacos como a betametasona, este com comprovada atuação em casos grave da enfermidade.

Figura 1. Fórmula estrutural dos medicamentos elencados na pesquisa.



Fonte: Próprio autor

Nos EUA, por exemplo, onde há dados contabilizados de que, após a declaração nacional de emergência de março 2020, a distribuição no varejo de 7 produtos de tratamento COVID-19 propostos aumentou significativamente acima das linhas de base pré-pandêmicas e a estimativa de distribuição do varejo nacional semanal aumentou 50% ou mais acima linhas de base pré-pandêmicas para ivermectina, cloroquina, zinco, hidroxicloroquina, vitamina C, dexametasona e lopinavir-ritonavir (GELLER *et al.*, 2021).

No Brasil, as prescrições se repetem quando se analisa a dispensação de uma farmácia comercial (FURLAN e CARAMELLI, 2021), no entanto não raro apresentavam variação entre os fármacos constituintes do kit e da associação medicamentosa utilizada, onde se registra a grande quantidade dispensada dos medicamentos acima elencados como potenciais agentes que poderiam reduzir os efeitos do agravamento da doença promovida pelo SARS CoV-2. Esta constituição varia de acordo com a região ou local do país, sendo que kits foram amplamente distribuídos por prefeituras, estados, hospitais e empresas de assistência médica e saúde aos pacientes infectados (CAPONI, 2020). Algumas vezes estes fármacos são utilizados de forma isolada ou em conjunto caracterizando um coquetel terapêutico. Neste cenário foi possível verificar pela atuação diária do autor como profissional em drogaria alguns kits com todos os medicamentos e outros com dois ou três destes. Algumas vezes se observou ainda a inserção de medicamentos estranhos ao grupo inicialmente proposto, como o anticoagulante clopidogrel e rivaroxabana por exemplo.

Outro fato relevante é o uso destes agentes terapêuticos em dosagem e posologias diferentes das utilizadas no tratamento em que são recomendadas. É possível se observar o uso crônico de ivermectina ou hidroxicloroquina por mais de dez meses, o que é bem diferente do recomendado nos protocolos médicos padrões para seu uso no tratamento de parasitoses. Este fato pode causar toxicidade e danos aos usuários desta medicação, sendo que esta associação medicamentosa não foi estudada com a profundidade necessária para se garantir segurança terapêutica.

Muitos destas substâncias terapêuticas foram submetidas a ensaios clínicos e tiveram a comprovação de ausência de efeitos antivirais ou ainda resultados contraditórios. Em um estudo realizado, o RNA viral foi detectado em 31 de 40 (77,5%) e 31 de 41 (75,6%) pacientes nos grupos de baixa dosagem e alta dosagem, respectivamente. A letalidade até o dia 13 foi de 39,0% no grupo de alta dosagem (16 de 41) e 15,0% no grupo de baixa dosagem

(6 de 40). O grupo de alta dosagem apresentou mais ocorrência de intervalo QTc superior a 500 milissegundos (7 de 37 [18,9%]) em comparação com o grupo de baixa dosagem (4 de 36 [11,1%]). Os achados preliminares deste estudo sugerem que a maior dosagem de CQ não deve ser recomendada para pacientes gravemente doentes com COVID-19 (BORBA *et al.*, 2020).

A persistência do uso destes fármacos decorre de notícias falsas em redes sociais e fundamentadas, muitas vezes, em atividade documentada em ensaios *in vitro* e tiveram sugestão de uso para pessoas infectadas sem a devida comprovação científica necessária. Este fato é agravado devido ao estado de temor das consequências da COVID-19 por parte da população. Neste contexto, o uso desenfreado desses medicamentos instaurou-se na ausência de estudos científicos e sem base em nenhum estudo duplo cego randomizado que tenha sido realizado antes das indicações. Com a disponibilidade de tratamentos recém autorizados e vacinas COVID-19, é particularmente importante enfatizar aos pacientes, os benefícios das terapias demonstradas em ensaios clínicos randomizados em comparação com medicamentos com benefícios incertos (GELLER *et al.*, 2021).

Até o momento vários destes medicamentos têm sido abandonados no tratamento a COVID. No entanto, existe parcela da população que insiste em seu uso, o que pode resultar em efeitos colaterais graves. Muitos destes fármacos sofrem amplo processo de biotransformação e os produtos gerados neste processo podem ser tóxicos ao corpo humano. Diante deste cenário, é importante a realização de estudos que complementem os conhecimentos sobre a toxicidade dos fármacos e também dos produtos de biotransformação para fins de alcançar maior segurança sobre o seu uso terapêutico, eficaz ou não, nos diversos tratamentos sugeridos.

4.3 Azitromicina

É um antibiótico macrolídeo de amplo espectro, aprovado pela FDA em 1990, com boa atividade contra patógenos gram-positivos e gram-negativos que apresentameia-vida longa e um alto grau de penetração tecidual. Ele é utilizado principalmente para o tratamento de infecções respiratórias, entéricas e genitourinárias, com alguma atividade *in vitro* contra alguns tipos de vírus (por exemplo, influenza A H1N1 e Zika), (NHS, 2022, LI *et al.* 2019, PETERS *et al.*, 1992; SCHENTAG e BALLOW, 1991). Até o presente momento não há

comprovação científica de atividade antiviral *in vivo* que suporte a provável atividade determinada em laboratório (GYSELINK *et al.* 2021). No entanto, este fármaco tem sido usado em pacientes hospitalizados com COVID-19 em associação terapêutica com derivados quinolônicos (FURLAN e CARAMELLI, 2021).

Este fármaco apresenta uma rápida absorção a partir do TGI, alcançando um pico plasmático entre duas a três horas, com metabolização hepática e excreção pela bile e urina. Juntas, a ivermectina e a azitromicina compartilham um potencial semelhança estrutural e, mais importante, ambos os fármacos estão potencializando a resposta imune dos interferons, essencial para combater infecções virais (KELLENI, 2020).

Em um estudo de identificação de metabólitos a partir da *Python regius*, vulgarmente chamada de Piton bola, foram identificados quinze metabólitos no plasma deste animal (HUNTER, 2003). A azitromicina inalterada foi responsável por 80, 68, e 60% do material total no plasma às 12, 24 e 48h independente da via de administração. A azitromicina e seus metabólitos foram identificados no plasma, bile, amostras de pele, fígado e rins por detecção via LC/MS/MS. O tecido renal continha um maior número de metabólitos em comparação ao tecido hepático, sendo o metabólito 3'-N-desmetil-azitromicina identificado apenas nos rins. Apenas os produtos de biotransformação 3'-N-desmetil-azitromicina, 9a-N-desmetil-azitromicina e descladinose-azitromicina foram identificados em todos os tecidos e fluidos avaliados. Três metabólitos hidroxí-azitromicina, hidroxí desosamina-azitromicina e descladinose desidroxí-2-eno-azitromicina foram identificados somente no plasma (HUNTER, 2003). Apenas um metabólito da azitromicina, 9a-N-desmetil-azitromicina, foi investigada e demonstrou ter propriedades antimicrobianas (Shepard *et al.*, 1990). Isso não exclui a possibilidade de que vários desses compostos podem ter propriedades antimicrobianas, contribuindo para a eficácia da azitromicina nesta espécie. Os órgãos altamente perfundidos tinham um grande número de metabólitos plasmáticos identificados em cada um desses tecidos (HUNTER, 2003).

Os efeitos tóxicos mais comuns são náuseas, diarreia, vômitos, perda de apetite, dor de cabeça, cansaço, perda de paladar. Os efeitos de maior gravidade são mais raros de ocorrer e podem ser descritos como arritmia cardíaca, alteração da coloração de pele e olhos para tonalidades amareladas ou pálidas, problemas hepáticos, vertigens, pancreatite e diarreia severa (NHS, 2022). Neste contexto, há relatos sobre o risco de efeitos cardiovasculares gravestaquicardia ventricular, *torsades de pointes*, prolongamento no intervalo QT, dor no peito e palpitações (SANTOS *et al.*, 2013). Segundo Gyselink e colaboradores (2021) a

extensão dos efeitos tóxicos depende do tempo de uso. Estes autores comentam que a segurança deste fármaco é afetada pela interação medicamentosa com a Hidroxicloroquina, causando efeitos adversos cardiovasculares. Logo, há poucas informações sobre a toxicidade de produtos de biotransformação do fármaco, estrutura e propriedades físico-químicas que demonstra a necessidade de estudo destes metabólitos.

4.4 Betametasona

A betametasona é um corticóide de efeito sistêmico com estrutura química esteroide que atua como anti-inflamatório, antirreumático, antialérgico e imunossupressor. Esta substância age deprimindo a formação e a atividade de mediadores endógenos da inflamação onde a resposta imunológica também é modificada. A betametasona demonstra ter absorção adequada a partir do TGI, sendo distribuída por ligação plasmática em torno de 64%, e apresenta biotransformação hepática e excreção através da urina (SANTOS *et al.*, 2013).

Um estudo randomizado com pacientes suspeitos ou confirmados com COVID-19 e o uso de dexametasona realizado em 176 hospitais no Reino Unido, onde 2104 pacientes receberam 6 mg/dose única diária, via oral ou IV, por até 10 dias, com atendimento de saúde padrão para a enfermidade e outros 4321 pacientes tiveram o mesmo atendimento sem a administração do fármaco. Em análise preliminar de dados obtidos, se observou que a mortalidade geral de 28 dias foi reduzida em pacientes que receberam dexametasona em comparação com aqueles que receberam atendimento padrão sem a presença do fármaco. No geral, 22,9% dos pacientes que receberam dexametasona e 25,7% daqueles que receberam cuidados padrão sem o fármaco foram a óbito no prazo de 28 dias. Ao inserir o protocolo de ventilação mecânica em conjunto com a administração do fármaco, se verificou o maior benefício aos pacientes usuários. A incidência de óbitos foi menor em relação ao grupo que contou com atendimento padrão, somente ventilação mecânica invasiva (29,3 x 41,4%) e não invasiva (oxigênio suplementar) (23,3 x 26,2%) sem a presença do fármaco (HORBY *et al.*, 2020).

Este fármaco teve seu uso indicado para o tratamento de formas graves da COVID-19 uma vez que atua na cascata de reação inflamatória observada na infecção de alguns pacientes. Em casos leves da enfermidade não foram encontrados benefícios do uso deste

corticóide e este também não apresenta efeito de prevenção da infecção viral (RECOVERY Collaborative Group *et al.*, 2021).

Os efeitos adversos variam desde a retenção de água e sódio, aumento da pressão arterial, coceira, fraqueza e dor muscular, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas vertebrais, inflamação do pâncreas, inchaço abdominal, esofaringite ulcerativa e comprometimento da cicatrização dos tecidos, e até miopatia e convulsão. No caso de pacientes portadores de Diabetes Mellitus é recomendado monitorar os índices glicêmicos e potássio sanguíneos devido a possibilidade do fármaco causar inflamação no pâncreas (SANTOS *et al.*, 2013).

4.5 Quinolinas

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são derivados de aminoquinolinas que foram desenvolvidas pela primeira vez na década de 1940 para o tratamento da malária. A CQ e a HCQ têm sua ação antimalárica exercida através da inibição da polimerase de heme que causa o acúmulo de heme tóxico nas espécies de *Plasmodium* (WHITE, 1996). A cloroquina e seu produto de biotransformação, a hidroxicloroquina derivada, foram reposicionados na terapêutica para o tratamento de uma série de outras condições, incluindo HIV, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide (PONTICELLI e MORONI *et al.*, 2017). Com longa duração de ação, meia-vida de 20 a 60 dias, os pacientes devem ser advertidos quanto ao risco de retinopatia com uso a longo prazo ou alta dosagem, fraqueza muscular e toxicidade em crianças.

Existem duas propostas de efeito antiviral da cloroquina onde a primeira tem como base a interferência em proteína de bomba de prótons em macrófagos com consequente alteração de valores de pH intracelular e inibição de fusão viral em célula humana, e a segunda envolve interferência na glicosilação de proteínas receptoras de vírus (BIGUETTI *et al.* 2020; ROLDAN *et al.* 2020). Ao considerar a primeira proposta, o fármaco se difunde passivamente através de membranas celulares e em endossomos, lisossomos e vesículas de golgi, onde ele se torna protonado, prendendo a cloroquina na organela o que resulta em elevação do pH circundante, e o pH elevado em endossomos, o que impede que partículas de vírus realizem a fusão e entrada na célula (ROLDAN *et al.* 2020).

No caso da segunda hipótese, a CQ não afeta o nível de expressão ACE2 nas superfícies celulares, mas também inibe a glicosilação terminal de ACE2, um dos receptores que os coronavírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 utilizam para entrada celular. ACE2 que não está no estado glicosilado pode interagir menos eficientemente com a proteína de pico SARS-CoV-2, inibindo em maior proporção a entrada viral. (BORBA *et al.*; NCT04323527):

Informações sobre estudos retrospectivos que analisaram dados de desfechos para pacientes hospitalizados em hospitais de veteranos nos EUA tratados com hidroxiquina com ou sem azitromicina indicam que uso do antimalárico 4-aminoquinolina com ou sem azitromicina não está associado à diminuição da mortalidade hospitalar e nem a capacidade de reduzir a necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados. Pelo contrário, o uso de hidroxiquina sozinha foi associada a um risco aumentado de mortalidade em comparação com cuidado padrão sozinha (MAGAGNOLI *et al.*, 2020).

De fato, o uso de hidroxiquina em pacientes com Covid-19 foi associado a toxicidade cardíaca (MAHEVAS *et al.*, 2020). A eficácia e a segurança de duas doses diferentes de cloroquina foram avaliadas para terapia aditiva em adultos hospitalizados com COVID-19 grave. O protocolo inicial de estudo randomizados 1:1 envolveu pacientes sugeridos para receber alta dose de cloroquina (600 mg duas vezes por dia durante 10 dias) ou cloroquina de menor dose (450 mg duas vezes por dia no primeiro dia, depois 450 mg uma vez por dia nos dias 2-5). Todos os pacientes também receberam azitromicina, o antibiótico ceftriaxona e, em alguns casos, também receberam oseltamivir. Neste estudo, uma análise prévia foi realizada com os pacientes que receberam a dose maior no estudo e, devido a registros de toxicidade, particularmente o prolongamento de onda QTc e taquicardia ventricular, aliado a ocorrência de número de maior de mortes, teve seu desenvolvimento interrompido (BORBA, 2020).

Segundo Borba e colaboradores, 2020, as dosagens maiores de CQ não deveriam ser utilizadas em pacientes gravemente acometidos pela COVID-19, devido aos seus potenciais riscos à segurança, especialmente quando tomadas simultaneamente com azitromicina e oseltamivir (BORBA *et al.*, 2020).

A sugestão de uso dos dois fármacos para a COVID-19 demandou discussões na comunidade científica internacional em relação a sua eficácia. Após vários estudos verificou-se que estes fármacos não apresentam benefício terapêutico na profilaxia e no tratamento da enfermidade (MANIVANNAN *et al.* 2021). Adicionalmente, se combinado com o antibiótico

azitromicina pode aumentar a mortalidade dos pacientes de COVID-19 usuários desta associação (FIOLET *et al.* 2021).

A cloroquina e a hidroxicloroquina se acumulam em vários tecidos como fígado, retina e células cardíacas e podem causar alterações na fisiologia destes órgãos. Os efeitos adversos são náuseas, vômito, fraqueza muscular, dispneia, alterações nos reflexos de membros inferiores, neuropatias, miopatia e prolongamento de onda QT (BIGUETTI *et al.* 2020). São relatados ainda a ocorrência de crises convulsivas, complicações no aparelho visual, hepatotoxicidade, podendo também agravar casos de psoríase e porfíria. Em caso de uso prolongado é recomendado a realização de exame oftalmológico, hemograma completo e até o uso de óculos escuros são recomendados (CAETANO,1994).

O fígado é o principal órgão envolvido na biotransformação destes fármacos. Em um estudo metabólico realizado com microsomas de fígado de rato foi possível precisar que os principais produtos de biotransformação experimental são a desetilcloroquina (DCQ), desetilhidroxicloroquina (DHCQ), bisdesetilcloroquina (BDCQ), dos quais as concentrações sanguíneas do (-)(R) enantiômero de HCQ foram encontrados em maiores proporções do que (+)(S) sugerindo que a N-desetilação de HCQ seja estereoseletiva, e a concentração de (+)(S) de DCQ e DHCQ excedeu a concentração dos (-)(R) metabólitos (McLACHLAN,1993). Nos tecidos as proporções dos enantiômeros da HCQ foram análogas as encontradas no sangue, mas as relações R/S de seus metabólitos nos tecidos foram maiores em relação a amostras sanguíneas (WEY *et al.*,1995). Embasado nesses dados podemos então afirmar que tanto os enantiômeros (R) e (S) tem uma maior afinidade pelos tecidos, logo o uso em excesso ou em doses maiores do que as recomendadas são um indicativo de um maior depósito deles nos tecidos o que poderá acarretar em efeitos desconhecidos.

Os produtos de biotransformação estudados são apenas alguns entre vários que podem estar sendo formados e que podem não ter sido detectados. Devido a isso é necessário o estudo aprofundado destes fármacos para complementar as informações sobre sua toxicidade e importante para fins de maior compreensão sobre a formação de seus metabólitos e sua segurança e toxicidade aos pacientes usuários desta medicação.

4.6 Ivermectina

É uma mistura de lactonas macrocíclicas 22,23-dihidro-ivermectina B1a (pelo menos 90%) e a 22,23-dihidro-ivermectina B1b (menos de 10%). Esta substância tem seu uso terapêutico aprovado para o tratamento de parasitoses e como carrapaticida bovino (OMURA e CRUMP, 2014; CHABALA *et al*, 1980; CAMPBELL *et al*, 1983; BURG *et al*, 1979).

Os mecanismos de ação sugeridos para estes compostos são a interação com canais iônicos de glutamato em células nervosas e musculares dos parasitas promovendo hiperpolarização e paralisia dos parasitas (OMURA e CRUMP, 2014; CAETANO, 1994). Estes compostos atuam também como agonistas do ácido neurotransmissor gama-aminobutírico (GABA) em receptores gabaérgicos do tipo A interrompendo assim a transmissão neurossináptica do sistema nervoso central (ESTRADA-MONDRAGON e LYNCH, 2015) por eles mediado sem parasitas. Estes compostos não têm uma boa passagem através da barreira hemato encefálica humana e devido a isto não apresentam efeito pronunciado sobre o sistema nervoso humano (OMURA e CRUMP, 2014).

Estes fármacos tiveram atividade antiviral reconhecida em laboratório (CRUMP, 2017) e foram sugeridas para o uso no tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2 (CALI *et al*. 2020; RIZZO, 2020). No caso do uso isolado ou presente no kit covid, a dose sugerida para o tratamento de pacientes infectados pela COVID-19 envolveu a administração de comprimidos com dose de 300 µg/kg/dia pelo período de cinco dias. Esta dose é bem maior que a indicada para o tratamento antiparasitário, que envolve a administração de dose de 200 µg/kg em um dia, com exceção no tratamento de estrogilóides e larva migrans (dois dias de tratamento) e trichuris (três dias de tratamento) (SANTOS *et al.*, 2013). Há descrição de uso deste medicamento como profilaxia de infecção da enfermidade e há relatos de pessoas fazendo uso por períodos de até 10 meses consecutivos ou mais, o que difere muito dos protocolos usados na terapêutica e torna o usuário mais propenso a ocorrência de efeitos tóxicos.

Neste cenário, o Painel de Diretrizes de Tratamento afirma que os dados são insuficientes para recomendar a favor ou contra o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19. Os integrantes do NIH afirmam que os ensaios clínicos relatados até aquele momento tinham limitações metodológicas significativas e disponibilização de informações incompleta dos resultados. Neste contexto, sugerem que ensaios clínicos com bom desenho experimental, condução e clareza dos resultados são necessários para fornecer orientação mais

específica, baseada em evidências sobre o papel de ivermectina no tratamento de COVID19 (NIH, 2021).

Em contraponto a esta ausência de resultados conclusivos, diversos artigos indicaram que o uso destes fármacos no tratamento da COVID-19 não tem eficácia, sendo que as concentrações plasmáticas da ivermectina alcançadas com doses recomendadas para tratamento de infecções parasitárias são substancialmente menores, cerca de 10 vezes, do que as concentrações associadas com a inibição *in vitro* de SARS-CoV-2 (PEÑA-SILVA *et al.* 2021; LAWRENCE *et al.* 2021; POPP *et al.* 2021; SCHMITH *et al.*, 2020, MOMEKOV, 2020). A concentração sérica da Ivermectina pode ser aumentada quando combinada como antibiótico azitromicina, mas ainda não atinge as concentrações necessárias para uma eventual atividade antiviral *in vivo*. Adicionalmente, a empresa Merck Sharp & Dhome que desenvolveu o fármaco emitiu nota técnica informando que a ivermectina não tem comprovação de eficácia (MERCK, 2021).

As ivermectinas apresentam boa absorção a partir do trato gastrointestinal, têm ligação as proteínas plasmáticas em 93%, e sofrem biotransformação hepática. Estes fármacos possuem tempo de meia vida de até 35h e a excreção ocorre por via urinária e fezes (SANTOS *et al.*, 2013). Há poucos relatos sobre a identificação de produtos de biotransformação da ivermectina. Um estudo sobre detecção destes produtos por HPLC permitiu a determinação da formação de quatro metabólitos, sendo identificadas pelos menos as formas 3''-0-desmetil das duas ivermectinas (CHIU *et al.*; 1988). Estes compostos não tiveram a sua toxicidade avaliada no estudo.

Os principais efeitos tóxicos da ivermectina são diarreia, náuseas, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação, vômito, tontura, sonolência, vertigem e urticária. Quando no tratamento de filárias podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves em decorrência da morte dos parasitas. Pode causar ainda hipotensão, ataxia (problemas de equilíbrio), convulsões, coma e até mesmo a morte (FDA, 2021), e estes podem ser agravados de acordo com o uso prolongado. Neste cenário, é necessário a realização de estudos que possam complementar os conhecimentos de toxicidade das ivermectinas e dos seus produtos de biotransformação, o que pode auxiliar o paciente usuário desta medicação.

4.7 Nitazoxanida

A nitazoxanida é um fármaco nitrothiazol benzamida tradicionalmente usado como agente anti-helmíntico e tem ampla atividade antiviral, com destaque para o tratamento de infecções causadas por rotavírus (ROSSIGNOL, 2014; ESPOSITO *et al.*, 2007; KORBA *et al.*, 2008; WHITE, 2004).

O mecanismo de ação antiprotozoário aceito até o presente momento ocorre por meio de interferência com a reação de transferência de elétrons dependentes de piruvato/flavodoxinaoxidoreductase (PFOR), uma reação bioquímica essencial do metabolismo de energia anaeróbica de vários microrganismos (SISSON *et al.*, 2002).

A nitazoxanida demonstrou atividade antiviral *in vitro* contra MERS e SARS-CoV-2 (LOCKANDE E DEVARAJAN, 2021). Estudos da atividade antiviral da nitazoxanida sugerem que ela tem como alvo as vias celulares envolvidas na síntese de proteínas virais (ROSSIGNOL, 2006). Da mesma forma, a nitazoxanida também é conhecida por potencializar a produção de interferon beta tendo anteriormente mostrado uma atividade *in vitro* contra MERS-CoV e outros coronavírus (ROSSIGNOL, 2016). Este fármaco também suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias em células mononucleares de sangue periférico e suprime IL6 em camundongos. Existem algumas evidências de sinergismo potencial *in vitro* entre nitazoxanida e remdesivir, e entre nitazoxanida e umifenovir contra SARS-CoV-2.

No site *Clinical Trials* é possível encontrar pesquisas que relatam a realização de ensaios clínicos da nitazoxanida em experimento com o número de participantes muito pequeno e com dificuldades de recrutamento, que só foram adotados em países como Egito, México e Brasil. Em um estudo realizado por Rocco e colaboradores (2020), de forma multicêntrica e randomizada, avaliou o uso inicial da nitazoxanida em adultos em casos leves de COVID-19 e não houve observação de diferença entre o grupo que recebeu placebo e o que recebeu o fármaco.

Em janeiro de 2021, o governo brasileiro desistiu de sugerir a distribuição deste fármaco junto ao Sistema Único de Saúde. Este fato resulta da nitazoxanida não ter impacto no tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2, e desta forma não tem efeito terapêutico para a COVID-19 (SENADO BRASILEIRO, 2021).

A nitazoxanida tem dose sugerida para o efeito antiparasitário de um comprimido de 500 mg/ 2 vezes por dia por 3 dias e em caso de criptosporidíase pode ser utilizado por até 12 dias. Este fármaco apresenta melhor absorção na forma de suspensão em comparação a comprimidos, com ligação as proteínas plasmáticas >99% com metabolização hepática e

excreção através de urina e fezes (SANTOS *et al.*, 2013). A partir do TGI onde é rapidamente hidrolisado por esterases a tizoxanida, farmacologicamente ativa que pode sofrer biotransformação e circular como conjugado de glicuronídeo e também vários produtos (STOCKIS *et al.*, 2002) como a glicuronida de tizoxanida, sulfato de tizoxanida e sulfato de tizoxanida hidroxilada. Embora o metabolismo xenobiótico ocorra principalmente no fígado o metabolismo extra-hepático, incluindo o trato gastrointestinal também são envolvidos (GOKHBULUT *et al.*, 2007) e podem formar produtos de biotransformação ainda não conhecidos na literatura. Neste contexto, se faz necessário, a aplicação de maneiras rápidas e eficientes de fornecer informações precisas do metabolismo do fármaco nos compostos alvo e seus principais metabólitos (CHEN *et al.*, 2005).

Este fármaco apresenta um perfil de segurança relativamente favorável. Seus efeitos adversos incluem dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito e dor de cabeça. Algumas reações incomuns incluem episódios alérgicos, hiperidrose, tontura, febre, flatulência, hipertensão, rinite, aumento de glândulas salivares, taquicardia, alteração de coloração de urina, espermia e olhos (SPEICH *et al.*, 2012). Os efeitos causados pelos produtos de biotransformação não foram determinados ainda e podem ser realizados para fins de complementação das informações em relação a sua toxicidade.

4.8 Fármacos Novos

O combate a pandemia de COVID-19 tem levado a busca intensa de substâncias bioativas que possam ser utilizadas no tratamento a enfermidade. Diversos compostos bioativos têm sido estudados e se apresentado como propostas antivirais potenciais. Até fevereiro de 2022, três fármacos desenvolvidos como antivirais inovadores foram aprovados de forma emergencial para combater a COVID-19, a saber: nirmatrelvir, molnupiravir e oremdesivir.

O nirmatrelvir foi desenvolvido pela Pfizer e é um inibidor de protease viral, que tem a função de impedir a maturação de partículas virais (OWEN *et al.*, 2021). O molnupiravir é um análogo nucleosídico da citidina que pode se comportar como uridina, e atua como pró-fármaco uma vez que precisa ser biotransformado para exercer seu efeito. Este composto é incorporado ao RNA viral, interfere na RNA polimerase que interpreta a sua presença como

citidina ou como uridina o que promove alterações nas cópias do RNA resultando em mutações fatais aos vírus (KABINGER *et al.*, 2021).

O remdesivir é um antiviral de amplo espectro que possui estrutura análoga a nucleosídeo adenosina. A molécula atua como pró-fármaco porque precisa ser biotransformado por esterases e fosforamidase para exercer o seu efeito inibidor em RNA polimerase (RNA-dependente). Este fármaco pode causar náuseas e problemas gastrointestinais, e em alguns casos queda de pressão arterial, alteração de parâmetros hematológicos e inflamação hepática (EASTMAN *et al.*, 2020).

4.9 Métodos In Silico

4.9.1 Predição de Toxicidade

O termo toxicidade *in silico* se refere a procedimentos, cálculos matemáticos ou análise científica de dados sobre substâncias químicas realizadas através de ferramentas computacionais que permita a simulação e visualização, a análise e faça a predição de uma atividade toxicológica (BRITO, 2010).

Há três razões principais que impedem empresas farmacêuticas a realizar triagem experimental precoce de toxicidade em grande escala: As grandes quantidades de compostos existentes para os estudos *in vivo*, a falta de ensaios *in vitro* confiáveis de alto rendimento e a incapacidade de modelos *in vitro* e animais para prever corretamente alguns efeitos em humanos. Para contornar esses obstáculos, o desenvolvimento de ferramentas computacionais (também conhecidas como *in silico*) de previsão de toxicidade têm sido essenciais (MUSTER *et al.*, 2008). Desta forma, estas metodologias vêm sendo utilizadas como geradores de marcadores de possível potencial toxicológico ou *endpoints* que possam afetar células, embriões ou órgãos humanos. As predições *in silico* não substituem nem desqualificam ensaios experimentais porque são considerados complementares entre si. Neste contexto, os modelos computacionais podem ser utilizados para guiar a realização de testes *in vitro* e *in vivo* (RAIES e BAJIC, 2016).

No cenário demonstrado, a toxicidade computacional está demonstrando enorme utilidade na produção de informação para no mercado farmacêutico e em grupos de pesquisa

em Universidades no estágio de descoberta e desenvolvimentos de moléculas novas, no estudo de toxicidade de agentes bioativos, no suporte ao entendimento de mecanismos de ação, entre outros cenários (VALERIO, 2009; ANDRIGHETTIFROHNER *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2009). A predição *in silico* da toxicidade dos fármacos já em uso na terapêutica permite que sejam revistas o seu emprego e forneçam dados complementares aos estabelecidos acerca de seu uso e segurança. Este estudo tem ainda o benefício de se obter tendências, probabilidades e resultados que permitem avaliar o potencial tóxicos de compostos e fármacos de forma mais rápida, econômica e eficaz, tornando-se destaque no ramo da toxicologia na atualidade (SANTOS, 2011 apud KAVLOCK, 2008; CRONIM, 2010).

A aplicação de métodos computacionais e os seus resultados têm sido utilizados na elaboração de documentos que são empregados por empresas junto a órgãos oficiais para fins de registro de substâncias e produtos (GELLATLY E SEWELL, 2019). Este fato demonstra a adoção e aplicação crescente destes procedimentos pela comunidade acadêmica e também o setor público e privado.

Os programas computacionais podem ser de licença livre ou paga e web disponíveis. Estes podem ser classificados como “*experts systems*” ou “*data driven systems*”. O primeiro envolve a simulação de processo de raciocínio humano e seu conhecimento em toxicologia e fornece geralmente resultados sobre positivo ou negativo, número de verdadeiros e falsos. Já o segundo usa dados experimentais e teóricos para direcionar a previsão e determinação dos resultados. Para este segundo tipo de programa são observadas metodologias do tipo análise de similaridade, probabilidade e métodos matemáticos quantitativos (QSAR/QSTR) e inteligência artificial (CIALLELLA e ZHU, 2019; MUSTER *et al.*, 2008). Os programas computacionais calculam ainda valores de propriedades físico-químicas, descritores de efeitos, alertas estruturais, fatores farmacocinéticos, e uso de modelos pré-construídos para previsão de toxicidade (RAIES e BAJIC, 2016).

Os testes *in silico* mais utilizados são genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade, irritante, efeitos sobre o aparelho reprodutor, cardíaco e ocular, hepatotoxicidade, entre outros (RAIES e BAJIC, 2016). A escolha do programa computacional, do método envolvido, e do tipo efeito depende do objetivo do estudo, de observações prévias em relação ao tema, ou do uso proposto do objeto em questão.

4.9.2 Biotransformação

Os estudos de toxicidade *in silico* vêm sendo aplicados para a previsão de efeitos sobre moléculas bioativas e até em produtos de biotransformação determinados experimentalmente. No entanto, muitos produtos de biotransformação não são identificados em diferentes matrizes biológicas em virtude a sua estrutura variável e da limitação do método escolhido para a análise destes. Assim, os métodos *in silico* de predição de formação de metabólitos visam complementar a obtenção de informações sobre a geração de produtos de biotransformação *in vivo* de substâncias bioativas e fármacos (DJOUMBOU-FEUNANG *et al.*, 2019; ISSA *et al.*, 2017; KAR E LESZCZYNSKI, 2017).

Existem programas computacionais pagos e de uso livre na web e o seu uso depende do objetivo do estudo em questão. Os resultados obtidos podem ser utilizados para suporte na análise de fatores de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de compostos. Os resultados obtidos permitem direcionar estudos experimentais analíticos que visam detectar e determinar produtos de biotransformação. Este tipo de análise é complementar a predição de toxicidade e pode reduzir o tempo de resposta sobre a toxicidade de produtos de biotransformação de compostos bioativos (DJOUMBOU-FEUNANG *et al.*, 2019; ISSA *et al.*, 2017; KAR E LESZCZYNSKI, 2017).

5. MATERIAIS e MÉTODOS

5.1 Compostos

Os fármacos escolhidos para este estudo foram alguns constituintes do kit covid, a cloroquina, a hidroxicloroquina, a azitromicina, a ivermectina a betametasona, e o composto nitazoxanida.

5.2 Métodos Computacionais

5.2.1 Predição de Toxicidade

O desenho da estrutura dos fármacos e compostos com atividade antiviral foram feitas inicialmente com o emprego do software MolInspiration® para avaliação da fórmula

estrutural e propriedades apresentadas pelos fármacos. A partir do emprego do software *open source Osiris Property Explorer* (Thomas Sander, Actelion Pharmaceuticals) que possui uma capacidade preditiva de toxicidade através do cálculo de diversas propriedades físico-químicas e uso de conjunto pré-computado de fragmentos estruturais que dão origem a alertas de toxicidade caso sejam encontrados na estrutura atualmente desenhada (SANDER *et al.*, 2015). Desta forma se avalia os resultados destas análises para classificar o risco potencial de causar efeitos tóxicos. Os efeitos preditos são tumorigenicidade, mutagenicidade, irritante e efeitos sobre o aparelho reprodutor, e assim sendo foi possível iniciar as primeiras avaliações desta metodologia através do endereço eletrônico <http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>.

Em seguida outros softwares de predição de toxicidade foram utilizados no trabalho, como o admetSAR® e o Lazar®. Estes programas estão disponíveis na internet e podem ser considerados complementares a pesquisas e aos resultados obtidos com o programa Osiris. O programa admetSAR® web server foi empregado para predição dos efeitos mutagênico (via Teste de Ames), carcinogênico, capacidade de permear a barreira hematoencefálica e efeito hepatotóxico e possíveis efeitos sobre receptores hERG (*human ether-a-go-gorelated gene*) associado a codificação de subunidade formadora de poro em canal de potássio (relacionado a repolarização cardíaca). Durante a pesquisa optou-se por utilizar o formato mais novo disponível desse site o admetSAR 2.0, por estar mais atualizado, dispondo a nosso benefício mais marcadores que a primeira versão (CHENG *et al.*, 2012).

Munido com mais de 210.000 dados experimentais para 96.000 compostos e 27 modelos computacionais, ele pode não apenas fornecer informações químicas e biológicas de acesso gratuito, mas também fornecer previsão para a maioria dos *endpoints* relacionados às propriedades ADMET (CHENG *et al.*, 2012). Desta forma, este programa calcula propriedades físico-químicas da estrutura química de um composto analisado através do uso de modelos de relação estrutura-atividade e busca de similaridade (índice 2D de tanimoto) com outros agentes químicos de toxicidade estabelecida presentes em banco de dados para prever a toxicidade (CHENG *et al.*, 2012).

O programa Lazar utiliza as bases de dados DSS Toxpotency PBS mutagenic e Kazius-BursiSamonella para efeito mutagênico e DSS Toxcarcinogenic potency PBS Multicellcall, Singlecellcall, Isscan v3a, Hamster, *Rat and Mouse* para efeito carcinogênico. Este programa avalia a similaridade de compostos químicos com agentes reconhecidamente carcinogênicos e mutagênicos através do emprego de modelos quantitativos teóricos de substâncias frente a células biológicas, a bactéria *Salmonella typhimurium*, e a animais como

hamsters, ratos e camundongos (Helma, 2006, Benini *et al.*, 2007, LoPiparo *et al.*, 2014).

O pkCSM é um site bastante completo na análise das funções exercidas pelos fármacos e também por seus produtos de biotransformações, demonstrando uma fidedignidade em seus resultados baseados na solubilidade em água, absorção intestinal, avaliação de substrato de glicoproteínas, permeabilidade celular em relação a absorção. Os efeitos tóxicos potenciais avaliados foram inibidores de canais hERG (*gene ether-a-go-go humano*) 1 e 2, hepatotoxicidade e genotoxicidade (Ames). Este programa usa assinaturas estruturais de funções matemáticas de distribuição de átomos e distâncias intra moleculares baseadas em gráficos e bases de dados com indicadores de toxicidade para prever uma série de propriedades ADMET (PIRES *et al.*, 2015).

5.2.2 Predição de Biotransformação

A geração de produtos de biotransformação foi realizada com o uso de programa computacional Biotransformer (versão 1.0.8) responsável por prever reações enzimáticas de compostos orgânicos por organismo humano e por outros do meio ambiente (DJOUMBOU-FEUNANG *et al.* 2018). As escolhas do programa envolveram as opções Predição de Metabolismo (*Select a task*) e Phase I (CYP450) Transformation. Este software está disponível online no web site <http://biotransformer.ca/>. As estruturas químicas dos fármacos foram desenhadas com o uso de software ChemDrawn online disponível no site e a descrição de sua linguagem em formato smiles foram obtidas para fins de inserção no Biotransformer.

6. RESULTADOS e DISCUSSÃO

As moléculas dos fármacos foram caracterizadas a partir da notação química SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) que é utilizada em computadores como uma representação da estrutura química. A obtenção dos smiles e das estruturas em formato .SDF dos fármacos elencados neste trabalho foram extraídos do banco de dados Pubchem[®], através do endereço eletrônico <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Esta descrição foi validada após a inserção em site MolInspiration (<https://www.molinspiration.com/>) para fins de confirmação

da estrutura dos fármacos que estávamos testando, atingindo desta forma rigorosa atenção na seleção dos dados.

De posse dos SMILES dos fármacos foi possível inserir as estruturas nos endereços eletrônicos dos programas de predição de biotransformação e de toxicidade.

O uso dos programas computacionais/websites de predição, e sites anteriormente mencionados permitiu a obtenção de resultados expressos de diferentes formas, sendo possível verificar a sua expressão em cores, letras e números que caracterizam os riscos teóricos de ocorrência de efeito tóxicos dos fármacos e produtos de biotransformação. Assim, cada aplicativo permitiu a obtenção de dados dentro de sua especificidade, sendo que em alguns quesitos um determinado efeito foi determinado por mais de uma ferramenta computacional.

6.1 Considerações Sobre os Programas Computacionais

O programa computacional Osiris Property Explorer®, embora apresente livre acesso ao público, pode ser somente acessado através dos navegadores Mozilla Firefox®, pelo sítio eletrônico <https://www.organic-chemistry.org>. Após o acesso ao sítio eletrônico, deve-se clicar em “Chemistry tools”, e há o acesso à tela que permite o desenho das fórmulas estruturais dos medicamentos desejados. A cada fração molecular desenhada do fármaco, o software Osiris® passa a nos fornecer os índices dos potenciais riscos toxicológicos em colorações distintas (verde, amarelo e vermelho), onde a cor verde indica “baixo ou isento de efeito tóxico”, a cor amarela, indica “alerta para determinada propriedade tóxica” e a cor vermelha é indicativa de alto risco tóxico para determinada propriedade. Após esse primeiro acesso já é possível trabalhar com esta ferramenta de forma *desktop* para novas utilizações deste software no emprego das avaliações toxicológicas *in silico*.

A metodologia empregada neste software nos permitiu avaliar a toxicidade *in silico* de cada fármaco através desta proposta de avaliação que tem a capacidade de prever padrões de carcinogenicidade, mutagenicidade, irritante e efeitos sobre o aparelho reprodutor.

O programa LAZAR® (*lazystructure–activityrelationships, In Silico Toxicology gmbh, Basel, Switzerland*) permitiu o desenvolvimento de alguns parâmetros complementares e outros já testados para fins de comparação ou complemento dos resultados obtidos. Neste cenário, o programa foi empregado para a previsão dos efeitos tóxicos carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva. A descrição smiles foi utilizada para gerar a entrada da estrutura química no programa. Cabe ressaltar que o LAZAR® trabalha com classificação, através de

similaridade estrutural, e predição, por meio de método de regressão por mínimos quadrados parciais para alcançar limites estatísticos, e o uso de dados experimentais inseridos em conjuntos de dados de trabalho e de treinamento. O fundamento que norteia essa similaridade delimita um parâmetro de aproximação fixado 0.7 a partir deste nível acima se determina uma similaridade compatível com uma reprodução para avaliação por semelhança, onde quanto mais próximo do 1.0 melhor será a semelhança entre moléculas (HELMA, 2006, BENINI *et al.*, 2007, LoPIPARO *et al.*, 2014).

Com a mesma finalidade dos outros programas, o pkCSM foi empregado para complementar a predição de risco tecnológico, uma vez que este aplicativo usa métodos de cálculos diferentes no desenvolvimento destes. O site do pkCSM tem a capacidade de nos fornecer dados de predição baseados em gráficos que codificam um padrão de distância entre átomos de pequenas moléculas que foram testadas em cinco classes de propriedades farmacocinéticas distintas. Os efeitos testados foram canais hERG (*gene ether-a-go-go humano*) 1 e 2, hepatotoxicidade e genotoxicidade (Ames) sendo que para este último é possível comparar os resultados com outros programas estudados.

O admetSAR é um programa computacional webfree utilizado para prever propriedades ADMET de compostos bioativos e produtos químicos e é comumente utilizado para realizar a previsão de toxicidade potencial, como lesão hepática induzida por drogas, inibição do gene Ether-a-go-related (hERG) humano, sensibilidade à pele, além de mutagenicidade AMES e potencial de carcinogenicidade (CHENG *et al.*, 2012). Este programa tem banco de dados com aproximadamente 200.000 pontos de ADMET para aproximadamente 96 mil compostos químicos. A partir deste, o programa determina as propriedades físico-químicas e/ou topológicas tipo peso molecular, logP, número de átomos, número de anéis, doadores ou receptores de ligação de hidrogênio, e as predições de toxicidade. A hepatotoxicidade por exemplo, é determinada com o uso de 3115 moléculas tóxicas e 539 moléculas não tóxicas conforme constam no site do programa e no DrugBank (<https://go.drugbank.com/>). Já para a mutagenicidade (Ames), são utilizadas 4866 moléculas tóxicas e 3482 não tóxicas. Da mesma forma para o efeito em gene humano *hert a-go-go* há 717 classificadas como tóxicas e 261 não tóxicas. A carcinogênese usa um conjunto de dados de 1547 estruturas com dados tumorais em roedores, sendo que desses 476 foram classificadas como cancerígenas e 440 como não cancerígenas formando assim a base de dados do software aqui descrito.

6.1.1 BioTransformer

É um programa disponível via web, *open source*, que tem capacidade de identificar e prever com precisão e de forma abrangente a biotransformação *in silico* de pequenas moléculas no organismo dos mamíferos bem como em sua microbiota intestinal, além do solo e também aquático. O BioTransformer exerce os cálculos e atividade preditiva por meio de conhecimento e aprendizagem da máquina (lernmachine), sendo ele constituído de cinco módulos independentes na previsão de biotransformação e também de identificação metabólica (DJOUMBOU-FEUNANG *et al.* 2019). O banco de dados está fundamentado em um tripé de conjuntos de informações, a saber:

1. Banco de dados denominado (MetBioDB) com anotações minuciosas das reações metabólicas confirmadas de modo experimental;
2. Base de conhecimento de reações embasadas em regras genéricas de biotransformação, de preferência e restrições para previsão metabólica;
3. Mecanismo de raciocínio com capacidade de implementação de algoritmos genéricos e específicos para previsão e seleção dos metabólitos pelo programa.

A inserção dos dados da estrutura química ocorre por meio da smiles dos medicamentos ou também através dos SDF. Os resultados são obtidos na descrição da etapa/enzima envolvida e tem demonstração da alteração estrutural envolvida. Neste trabalho o foco foi voltado para o uso da opção de biotransformação em CYP450 (faseI).

6.1.2 Predição de Toxicidade

Em um primeiro momento, a predição dos riscos envolveu a escolha dos efeitos tóxicos potenciais dos fármacos elencados na pesquisa, e posteriormente os produtos de biotransformação das estruturas dos fármacos. Os riscos dos efeitos avaliados neste trabalho em cada programa computacional estão expressos na tabela 1.

Tabela 1-Programas computacionais utilizados e suas categorias de riscos de efeitos tóxicos.

Software	Sigla	Atividade	Toxicidade	Resultado
Osiris	MUT	Mutagênico	Verde-	pouca/sem atividade toxicológica
	TUM	Tumorigênico	Amarelo+/-	atividade toxicológica mediana
	IRR	Irritante	Vermelho+	forte atividade toxicológica
	RAE	Efeit.Reprodutor		
Lazar	PBC	Permeabilidade a barreira cefálica	n	não previsível
	CAR	Carcinogênese	N	Negativo
	MUT	Mutagenicidade	S	Positivo
pkCSM	AME	Toxicidade AMES		
	HER1	Cardiotoxicidade	n	não previsível
	HER2	Cardiotoxicidade	N	Negativo
	HEP	Hepatotóxico	S	Positivo
Admet SAR	BCS	Barreira Cerebral Sanguinea		
	CAR	Carcinogênese	(+)	Positivo
	HEP	Hepatotóxico	(-)	Negativo
	AME	Toxicidade AMES		

Fonte: Próprio autor

Esta etapa envolveu o uso da descrição da estrutura química das moléculas em formato smiles, onde cada fármaco elegido teve um número distinto de metabólitos previstos pelo Biotransformer que posteriormente foram reproduzidos um a um para a obtenção de seus possíveis potenciais toxicológicos.

A utilização desta ferramenta nos possibilitou prever produtos de biotransformação *in silico* através do endereço eletrônico do Biotransformera partir da biotransformação

emCYP450 dos medicamentos elencados na pesquisa. Foram observados a geração de 154 metabólitos em linguagem SMILES, sendo 28 de Azitromicina, 9 de Betametasona, 17 de Cloroquina, 22 de Hidroxicloroquina, 35 de ivermectina B1b, 38 de ivermectina B1a e 5 de Nitazoxanida (cuja estrutura estão expressas em linguagem SMILES no apêndice I). Entre estes é possível verificar que as ivermectinas apresentaram maiores potenciais de geração de produtos de biotransformação, seguido pela azitromicina.

Ao considerarmos a predição de toxicidade dos compostos formados podemos verificar que alguns fármacos e os produtos de sua biotransformação apresentam tanto predição positiva ou negativa de toxicidade. Neste contexto, algumas vezes os efeitos tóxicos se encontram repetidos para diferentes substâncias, o que pode indicar a possibilidade de sinergismo de atividade junto aos organismos em contato. Nas tabelas 2 a 8 são visualizados os resultados de predição para os fármacos e os produtos de biotransformação gerados.

Azitromicina

O primeiro fármaco avaliado foi a azitromicina, cuja estrutura apresentou predição de ausência ou reduzidos riscos teóricos de causar a maioria dos efeitos tóxicos escolhidos para este trabalho. O estudo da predição de biotransformação *in silico* da azitromicina apontou a possibilidade de 28 metabólitos onde três deles apresentaram altos índices de efeitos potencialmente tóxicos ao organismo humano em pelo menos um de todos os quesitos quando avaliado pelo programa Osiris. Neste cenário, a substância mais tóxica entre todas, com potencial carcinogenicidade, e com capacidade de permear a barreira hematoencefálica, tem nome e está catalogado na base do pubchem sob o CID 674 Desmetilamina.

Está presente na bula deste medicamento que uma de suas prováveis reações está relacionada ao prolongamento do intervalo QT ou condições pró-arrítmicas, ainda mais quando a utilização é concomitante com os demais fármacos que integram este trabalho. Desta forma, estes podem aumentar o potencial de risco toxicológico, ao passo que os metabólitos dos demais fármacos também apresentaram efeito positivo em sua grande maioria neste indicador.

O único efeito sugerido foi a provável ocorrência hepatotoxicidade com o uso do programa computacional pkCSM. Este mesmo programa também indicou o efeito hepatotóxico para 27 dos 28 produtos de biotransformação gerados, o que de certa forma sugere um alerta para este efeito. No entanto, a hepatotoxicidade também foi avaliada com o uso do programa admetSAR e não demonstrou a sugestão de ocorrência deste efeito. A

diferença entre os resultados promove dúvidas sobre a real ocorrência deste efeito, no entanto o método de cálculo e o banco de dados utilizado não é igual entre os aplicativos, o que pode não ser determinado por um dos sistemas *in silico* pode ser observado em outro. Por isso os programas computacionais são complementares entre si. Os resultados podem ser observados na tabela 2.

Segundo o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (Bethesda, USA, 2021) da mesma forma como outros antibióticos macrolídeos, a azitromicina tem sido associada a uma baixa taxa de elevação aguda, transitória e assintomática das aminotransferases séricas, que ocorre em 1% a 2% dos pacientes tratados por curtos períodos, e uma proporção um pouco maior de pacientes que recebem azitromicina a longo prazo. Este fármaco pode causar hepatite colestática, surgindo dentro de 1 a 3 semanas após o início do tratamento, mas, em alguns casos, está associada a icterícia prolongada e persistência de anormalidades nos testes hepáticos por 6 meses ou mais. Desta forma, a azitromicina e seus prováveis produtos de biotransformação apresentam riscos de causar hepatotoxicidade e seu uso deve ser utilizado com cuidado. Este fato torna-se importante uma vez que a azitromicina foi usada para o combate a COVID-19 em doses e períodos de administração diferentes do proposto pelos protocolos terapêuticos padrões para o tratamento de infecções bacterianas.

Tabela 2. Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da azitromicina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.

	OSÍRIS				Lazar			pkCSM			AdmetSAR				
	M U T	C A R	I R R	R A E	P B C	C A R	M A T	A U T	H M E	H E R	H E R	P E P	C B C	A A R	H M E P
1	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
1.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
1.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
2	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
2.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
2.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
3 "pubchem CID 9810601 Azathramycin"	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
4	-	-	+	+	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-

5.2	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.4	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.6	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.7	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.8	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
5.9 "pubchem CID 71587770 Azithromycin F"	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
6	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
7	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
7.2 "pubchem CID59787831 Azithromycin N"	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
8	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
9 "pubchem CID44421010 Azithromycin C"	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
10	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
11	-	+	-/+	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
12	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
13 "pubchem CID71315597"	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	N	-	-	-	-
13.2 "pubchem CID 674 Desmethylamine"	+	-	+	-	n	n	n	N	N	N	S	+	-	-	-
13.3 "pubchem CID9987533 N'- DesmethylAzithromycin"	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
AZITROMICINA	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica
N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.

Fonte: Próprio autor

Betametasona

Este corticóide foi submetido às avaliações de predição da toxicidade *in silico* devido aos potenciais efeitos a serem causados por seu uso (SANTOS *et al.*, 2013). Os resultados podem ser observados na tabela 3. A partir do emprego do Biotransformer na etapa de biotransformação escolhida se verificou a geração de nove metabólitos. Estes foram submetidos à predição em todos os programas computacionais e se verificou que este fármaco e a maioria dos produtos apresentaram reduzidos ou ausência de riscos tóxicos. Nesta análise, o programa Osiris indicou que o produto 6 apontou risco alto para efeitos no aparelho

reprodutor e o 7 apresentou um risco médio para efeitos mutagênicos, sendo que este último está catalogado no pubchem sob o CID 88818227. Esta substância também apresentou efeito em toxicidade Ames na previsão pelo pkCSM. Neste cenário, os corticosteróides também têm efeitos importantes no fígado, particularmente quando administrados em longo prazo e em doses superiores às fisiológicas. Seu uso pode resultar em aumento hepático e esteatose ou da neoglicogenese. Os corticosteroides podem desencadear ou piorar a esteatohepatite não alcoólica. O uso a longo prazo também pode exacerbar a hepatite viral crônica, lembrando que este fármaco foi sim capaz de promover uma melhora na redução de número de dias de internamento no tratamento de pacientes que passaram por evento invasivo de intubação.

Estes efeitos, no entanto, não são frequentes ou aparentes em adultos nas doses e tempo de uso descritos nos protocolos terapêuticos (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021^b).

Tabela 3. Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da betametasona com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.

METABÓLITOS DA BETAMETASONA	OSÍRIS				Lazar			pkCSM			AdmetSAR				
	M U T	C A R	I R R	R A E	P B C	M A R	M U T	A M E	H E R	H E R	H P C	P B R	C A R	A M E	H E P
1	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
2	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
4	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
5	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
5.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
5.3	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
6	-	-	-	+	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
7 "pubchem CID 88818227"	+/-	-	-	-	n	N	N	S	N	N	N	+	-	-	-
BETAMETASONA	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica

N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.

Fonte: Próprio autor

Quinolínicos

Os quinolínicos antimaláricos cloroquina e seu análogo e metabólito hidroxicloroquina foram submetidos a predição de biotransformação e de toxicidade *in silico*. Foram observados a geração de 19 produtos de biotransformação para a cloroquina e 24 para a hidroxicloroquina. Vários destes produtos têm identidade estrutural conhecida em bancos de dados como o PUBCHEM por exemplo. Estes resultados podem ser observados nas tabelas 4 e 5. Nos 19 metabólitos da cloroquina foram biotransformações resultaram em uma mesma ruptura metabólica por diferente processo de decomposição, contabilizando 17 distintos dos 19 previstos.

A partir dos estudos de predição de toxicidade os resultados indicaram que tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina apresentaram risco teórico de causar toxicidade com o emprego de todos os softwares utilizados. Especificamente para a cloroquina, citam-se mutagenicidade e efeito irritante segundo o programa Osiris, carcinogênico (LAZAR), além de atuação em sistema do gene que codifica os canais de potássio hERG, que ocasiona arritmia e efeitos cardiotoxícos (pkCSM), e hepatotoxicidade e genotoxicidade como o aplicativo admetSAR. Este fármaco também é capaz de permear a barreira hematoencefálica. A hidroxicloroquina também apresentou os mesmos efeitos observados para a cloroquina, com exceção de indicação de efeito irritante.

Em relação aos metabólitos se observa que todos eles apresentaram pelo menos uma indicação de efeito tóxico na predição pelo programa Osiris, sendo alguns com intensidade maior, o que sugere maior risco tóxico em relação aos outros. Para os produtos da cloroquina, 17 produtos de biotransformação apresentaram indicação de efeito mutagênico pelo Osiris e 15 pelo LAZAR. Em relação ao efeito hepatotóxico, 12 substâncias tiveram indicação deste efeito pelo pkCSM e 9 pelo admetSAR. Da mesma forma, 10 e 8 substâncias apresentaram efeito positivo para genotoxicidade a partir do teste AMES pelo admetSAR e pkCSM, respectivamente. Outros 11 produtos apresentaram efeito sobre receptores hERG2, envolvidos com arritmias cardíacas.

A hidroxicloroquina por sua vez gerou outros 24 produtos de biotransformação sendo que 22 substâncias distintas apresentaram efeitos tóxicos. Neste cenário, apenas um deles não sinalizou efeito tóxico considerado elevado pelo Osiris. Ainda, podemos destacar também a predição de 21 metabólitos pelo Osiris e 19 pelo LAZAR que apresentaram efeito mutagênico considerado alto (através do sistema de cores do Osiris). Foi observado que 18 produtos

apresentaram efeito hepatotóxico pelo pkCSM e 5 pelo admetSAR. Ainda nestas predições, 9 substâncias pelo admetSAR e 3 pelo pkCSM apresentaram efeito tóxico positivo para genotoxicidade (AMES), e 15 metabólitos apresentaram efeito sobre os receptores hERG2.

Um dos produtos de biotransformação da hidroxicloroquina, a cletoquina foi descrita como metabólito no plasma humano em estudo desenvolvido por Sok e colaboradores (2021). Já a desetilcloroquina foi identificada por UPLC e fluorescência em estudo de detecção de produtos de biotransformação da hidroxicloroquina (NOÉ *et al.* 2019). Esta substância foi gerada in silico pelo biotransformer para a cloroquina (10.2) e hidroxicloroquina (11.2). Embora a sua formação tenha sido comprovada experimentalmente os autores dos trabalhos não avaliaram a toxicidade destes produtos, e neste contexto, estas duas substâncias apresentaram risco teórico de causar os efeitos hepatotoxicidade e mutagenicidade. Desta forma, o contato com estas substâncias deve resultar em alerta devido ao seu potencial efeito tóxico.

Tabela 4. Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da cloroquina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.

METABÓLITOS DA CLOROQUINA	OSÍRIS				Lazar			pkCSM		AdmetSAR					
	M U T	C A R R	I R R	R A E	P B C	C M R	M A U T	A M E R 1	H E R 2	H E P C	P B R C	C A R E	A M E P		
1	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	+	+
2 "pubchem CID85963517"	+	-	-	-	n	n	S	S	N	N	S	+	-	+	-
3	+	-	+	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
4	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	+	+
5 "hidroxychloroquine CID3652"	+	-	-	-	S	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
5.2 "pubchem CID 325988"	+	-	+	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
6	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	-	+
7	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	-	+
7.2	+	-	+	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	-	+
8 "5-diethylamino; 2-pentanone CID 7739"	-	-	+	-	S	n	N	N	N	N	N	+	-	-	-
8.2 "7-chloroquinolin 4-amine CID94711"	+	-	+	-	n	S	S	N	N	N	N	+	-	+	+
9	-	-	+	-	S	n	N	N	N	N	N	+	-	-	-

9.2	+	-	-	-	n	S	S	N	N	N	N	N	+	-	+	+
10 "acetaldehyde CID 177"	+	+	+	+	n	n	n	N	N	N	N	N	+	-	-	-
10.2 "Desethylchloroquine CID95478"	+	-	-	-	n	n	S	S	N	S	S	S	+	-	-	+
10.3 "diethylamine CID8021"	+	+	+	-	n	S	N	N	N	N	N	N	+	-	-	-
	+	-	+/-	+/												
11 "CID23615768"				-	n	n	S	S	N	S	S	S	+	-	+	-
11.2	+	-	-	-	n	n	S	S	N	S	S	S	+	-	-	-
12	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	S	+	-	+	+
CLOROQUINA	+	-	+	-	n	n	S	S	N	S	S	S	+	-	+	+

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica
N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.
Fonte: Próprio autor

Tabela 5. Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da hidroxiclороquina com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.

METABÓLITOS DA HIDROXICLOROQUINA	OSÍRIS				Lazar			pkCSM			AdmetSAR			
	M U T	C A R R	I R R	R A E	P B C	C A R T	M A U M T E	H H H R R P C	H E E E R R P C	H E E E R R P C	P E B A R E P	C A R E P	A M E	H E P
1	++	-	-	-										
					n	n	S	N	N	S	S	+	-	-
2 "Hydroxychloroquine-N-Oxide", "pubchem cid": "129318684"	+	-	-	-	n	n	S	N	N	N	S	+	-	-
3	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	-
4	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+
5	+	+/-	-	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	+
6	+	-	-	-	S	n	S	N	N	S	S	+	-	+
6.2 "BRN 0032841", "pubchem cid": "168984"	+	+	+/-	-	S	n	S	N	N	S	S	+	-	+
7	+	-	-	-	S	n	S	N	N	S	S	+	-	-
8	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	-
8.2	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	-
9 "5-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]pentan-2-one", "pubchem cid": "3018517"	-	-	+	-										
					n	n	N	N	N	N	S	+	-	-
9.2 "7-chloroquinolin-4-amine", "pubchem cid": "94711"	+	-	-	-	n	S	S	N	N	N	N	+	-	+
10 5-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]pentan-2-one", "pubchem cid": "3018517"	-	-	+	-	n	n	N	N	N	N	S	+	-	-

10.2 "7-chloroquinolin-4-amine", "pubchem_cid": "94711"	+	-	-	-	n	S	S	N	N	N	N	+	-	+	+
11 "glycolaldehyde", "pubchem_cid": "756"	+	-	-	-	n	n	n	N	N	N	N	+	-	-	-
11.2 "Desethylchloroquine", "pubchem_cid": "95478"	+	-	-	-	n	n	S	S	N	S	S	+	-	-	+
11.3 "2-(ETHYLAMINO)ETHANOL", "pubchem_cid": "8072"	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	N	+	-	-	-
11.4	+	-	+	-	n	n	S	N	N	N	S	+	-	-	+
11.5 "Cletoquine", "pubchem_cid": "71826"	+	-	-	-	n	n	S	S	N	S	N	+	-	-	-
11.6 "acetaldehyde", "pubchem_cid": "177"	+	+	+	+	n	n	n	N	N	N	N	+	-	-	-
12	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
13	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
13.2	+	-	-	-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	-	-
	+	-	-	+/											
13.3				-	n	n	S	N	N	S	S	+	-	+	-
HIDROXICLOROQUINA	+	-	-	-	S	n	S	S	N	S	S	+	-	-	+

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica
N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.
Fonte: Próprio autor

Os fármacos quinolínicos cloroquina e hidroxicloroquina têm amplo uso como antimaláricos e no tratamento de lúpus eritomatoso em doses e protocolos terapêuticos estabelecidos. Neste contexto, os efeitos tóxicos são conhecidos e o seu perfil de segurança é mantido dentro dos limites da terapêutica aprovada (BIGUETTI *et al.*, 2020). O uso em doses elevadas e o emprego por tempos prolongados podem exacerbar os efeitos tóxicos observados para estes compostos.

Ivermectina

As ivermectinas apresentaram parâmetros distintos nos programas utilizados, além de maior número de metabólitos gerados através da previsão do Biotransformer, por se comportarem como diasterisômeros. Uma incógnita permanece até o presente momento, que é

a não capacidade de resolução na previsão da toxicidade da ivermectina por parte do programa Osiris quando inserido códigos smile isoméricos, fato que interferiu na obtenção de resultados mais precisos referentes a esse fármaco. Este fato foi diferente em relação aos demais fármacos envolvidos na pesquisa. Esta ocorrência se manteve nas análises das estruturas propostas dos metabólitos o que gera alerta em relação aos códigos smiles utilizados e os resultados gerados. Neste cenário, a correção do estudo é importante porque ofármaco é composto por pouco mais de 90% de estrutura Ivermctina B1a e menos de 10% de estrutura ivermectina B1b, o que pode gerar erros na predição da toxicidade dos compostos com o Osiris.

Foi necessário então a separação das duas estruturas constituintes das ivermectinas para que os resultados fossem alcançados com o devido êxito, no desenho da estrutura molecular bem como no formato necessário para a correta previsão, através da inserção de smiles canônicos. O erro da previsão pode resultar em desconhecimento da geração de produtos de biotransformação e dos potenciais efeitos tóxicos.

O metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco, podemos citar também um exemplo onde o metabólito acroleína é responsável pela toxicidade causada a bexiga através do consumo da ciclofosfamida (RANG&DALLE, 2016). Sem a descoberta ou sugestão de geração deste efeito pode resultar em dificuldades de diagnóstico clínico de intoxicação ou ainda identificação de agente tóxico em alguma amostra.

Esses agentes semissintéticos, por algum motivo genético em medicina veterinária, causam efeitos neurotóxicos em cães da raça Collie, em que isto resulta de uma variante da glicoproteína P que altera uma propriedade da barreira hematoencefálica. Esse fármaco é amplamente distribuído nas zonas endêmicas da cegueira de rio, denominada oncocercose, e é medicamento de primeira escolha também para filariose, escabiose e pediculose. Já foram descritas adaptações dos parasitas com o uso da ivermectina, ou seja, a sua utilização de forma descontrolada poderá causar processos de resistência ainda desconhecidos (POLACOW, 2021).

Em seu funcionamento é descrito que a ivermectina possui a capacidade de interagir com receptores GABA, o que levanta um questionamento a que tipo de eventos tóxicos está sendo exposta a população usuária. A utilização da ivermectina acima da dose terapêutica recomendada (200 mcg/kg) pode causar reações adversas preocupantes, como confusão, mudança no estado mental, problemas de equilíbrio e dificuldade para caminhar. Ela ainda

6	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	+	-	-	+
6.2	-	-	+	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
6.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	-
7	-	-	+/-	+	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
7.2	-	-	+	+/-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
8	-	-	+	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
8.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
9	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
10	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
10.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
10.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
10.4	-	-	-	-	n	n	N	N	N	S	S	-	-	-	+
11	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
12	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
12.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
12.3	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13	-	-	+/-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
14	-	-	+/-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
14.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
14.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
14.4	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
14.5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
14.6	-	-	-	-	n	n	N	N	N	S	S	-	-	-	+
Ivermectina B1a	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica

N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.

Fonte: Próprio autor

Nesta separação das estruturas das ivermectinas, a parte denominada ivermectina B1b apresentou efeito tóxico de menor intensidade quando comparada a seu racêmico. Foram observados 35 metabólitos previstos pelo Biotransformer, sendo que 8 apresentaram efeitos sobre receptores hERG2 na previsão do pkCSM. Os resultados em destaque são a predição de que todos os metabólitos previstos expressaram hepatotoxicidade positiva tanto pelo pkCSM como pelo admetSAR. Já na previsão toxicológica do Osiris apenas um metabólito apresentou alto efeito irritante, os demais declararam-se isentos de efeitos tóxicos.

Tabela 7. Resultados de predição e riscos teóricos de toxicidade da ivermectina B1b com o emprego de programas Osiris Property Explorer, LAZAR, pkCSM e admetSAR.

	OSÍRIS				Lazar			pkCSM			AdmetSAR				
	M	C	I	R	P	C	M	A	H	H	H	P	C	A	H
	U	A	R	A	B	A	U	M	E	E	E	B	A	M	E
METABÓLITOS DA IVERMECTINA B1b															
1	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
1.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
1.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
1.4	-	-	-	-	n	n	N	N	N	S	S	-	-	-	+
2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
2.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
3.2	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4.4	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4.5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
4.6	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
5.2	-	-	+	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
5.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
6	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
7	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
8	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
9	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
9.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
9.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
9.4	-	-	-	-	n	n	N	N	N	S	S	-	-	-	+
10	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
11	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
11.2	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+

11.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
12	-	-	-	-	N	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13.2	-	-	-	-	n	n	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13.3	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
13.4	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13.5	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+
13.6	-	-	-	-	n	N	N	N	N	S	S	-	-	-	+
Ivermectina B1b	-	-	-	-	n	N	N	N	N	N	S	-	-	-	+

- pouca/sem atividade toxicológica +/- atividade toxicológica mediana + forte atividade toxicológica

N Negativo S Positivo n não previsível (+) Positivo (-) Negativo.

Fonte: Próprio autor

Nitazoxanida

O próximo fármaco a ser estudado foi a nitazoxanida, que é um composto amplamente utilizado no tratamento de infecções parasitárias. Esse composto apresenta grupo nitro em sua estrutura química e pode ser responsável por diversos efeitos tóxicos no organismo humano (PAULA *et al.*, 2008).

A nitazoxanida depois de ingerida é hidrolizada gerando a tizoxanida ou diacetil-nitazoxanida, o metabolito ativo que é responsável pela ação deste pró-fármaco. Reações que envolvem as fases de oxidação, redução e hidrólise geralmente realizam a produção de metabólitos quimicamente mais reativos. Poreste fato podem as vezes serem farmacologicamente ativos, tóxicos ou até carcinogênicos. Neste cenário, com frequência envolvem um sistema de monoamino-oxigenases onde o citocromo P450 desempenha papel fundamental, justamente o modelo de avaliação de predição de biotransformação *in silico* escolhido com o uso do Biotransformer. A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente a biotransformação hepática de fármacos que por sua vez levem a um aumento da toxicidade de fármacos que possuem metabólitos tóxicos e é uma causa importante na interação fármaco-fármaco no organismo (RANG&DALE, 2016).

A utilização do software BioTransformer permitiunas condições propostas a predição de cinco produtos de biotransformação, sendo estes com efeitos muito semelhantes ao padrão de efeito toxicológico do fármaco nitazoxanida.

Kit Covid

Ainda que os resultados tenham sido obtidos de forma teórica e preditiva, estes permitem observar o potencial risco de efeitos tóxicos a serem causados pelos fármacos e pelos produtos de biotransformação gerados a partir destes. Foi determinado altos níveis de toxicidade aos indivíduos usuários que estão expostos a medicamentos do chamado “kit covid”. É crível sugerir a ocorrência de possíveis interações entre fármaco-fármaco e fármacos-produtos de biotransformação gerados e também entre os produtos gerados, que podem ser muito mais reativos dependendo de sua estrutura química e cada biotransformação que sofrem. Estas questões denotam a necessidade de estudos que auxiliem na compreensão dos efeitos tóxicos propostos.

Conforme as previsões obtidas se pode observar que tanto os fármacos quanto seus metabólitos em sua maioria apresentam vários indicativos de risco teórico de toxicidade, como atuação em canais hERG, mutagenicidade, genotoxicidade e hepatotoxicidade. Quando falamos em aumento de intervalo QT, as arritmias cardíacas são os primeiros sintomas que se destacam, por terem origem no retardo da pós-despolarização que leva aos batimentos ectópicos. Neste cenário, durante a pandemia muitas pessoas sentiram falta de ar, e quanto mais ofegante fica o paciente maior é o esforço exigido do músculo cardíaco, o que muito provavelmente sob o efeito dessas medicações pode interferir em sua fisiologia.

A repolarização retardada, evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, aumenta a entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando à pós-despolarização, que trás o risco de causar arritmias cardíacas perigosas. Neste contexto, muitos fármacos, inclusive aqueles cujos principais efeitos são exercidos sobre outros órgãos, retardam a repolarização cardíaca por ligação ao potássio ou a outros canais cardíacos ou por concentrações de eletrólitos (RODEN, 2004).

Entre os fatores que influem na contração miocárdica estão a contratilidade intrínseca do miocárdio que é dependente do Ca^{2+} intracelular e por consequência da entrada de Ca^{2+} através da membrana como também do armazenamento no retículo sarcoplasmático. O

uso simultâneo destas medicações em dose elevada e prolongada pode causar arritmias e até promover danos ao coração.

A capacidade de permear a barreira hematoencefálica também é uma questão a ser destacada uma vez que o uso combinado pode favorecer interação medicamentosa e efeito tóxico em nível cerebral. As ivermectinas têm efeito biológico em receptores GABA e seu uso em associação deve ser considerado para fins de segurança terapêutica. Neste contexto, os efeitos sinérgicos não são conhecidos tornando-se uma proposta de estudo toxicológico futuro.

Os resultados de risco de efeito hepatotóxico indicam situação alarmante, uma vez que a grande maioria dos produtos de biotransformação apresenta sugestão positiva, o que pode acarretar em danos ao fígado. Este efeito pode até desencadear o desenvolvimento de uma hepatite medicamentosa visto a sobrecarga gerada pelo uso concomitante dos fármacos dos “kit covid” que pode resultar em efeito sinérgico. Este efeito tóxico pode ser agravado a partir da interação entre os metabólitos desses medicamentos. Até o presente momento não há registros de algum estudo com esta abordagem.

De maneira geral, a partir dos resultados obtidos se sugere que a população usuária está mais exposta a riscos do que a benefícios com a utilização dos medicamentos escolhidos dos vários “kit covid” disponíveis. Este fato fica claro a partir da comprovação de que estas substâncias não apresentam efeito de melhora de quadro clínico ou que previnam qualquer tipo de infecção viral causada pelas variadas cepas de SARS-CoV-2. Embora estes resultados sejam de previsão *in silico* e requeiram testes *in vitro* ou até mesmo *in vivo* para que sejam comprovadas, estes têm utilidade pública para fundar bases para o alerta aos órgãos sanitários sobre os riscos de uso destas medicações.

7. CONCLUSÕES

Frente aos dados obtidos dos possíveis metabólitos gerados a partir dos fármacos de origem é sugestivo mencionar que o uso indiscriminado do kit covid em doses não habituais por tempo prolongado e em associação muito possivelmente acarretará há potenciais danos hepáticos bem como frequência cardíaca com aumento no intervalo QT em seus usuários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AdmetSAR, [Online]. **Laboratory of Molecular Modeling and Design** (ecust.edu.cn) disponível em: <<http://lmm.d.ecust.edu.cn:8000/>>, acessado em: 20/01/2021.

ANDREW I. GELLER, MD LOVEGROVE C., LIND. N., DATTA S. *et al* **Aumento na dispensação ambulatorial de ivermectina nos EUA durante a pandemia de COVID-19: uma análise transversal.** Disponível em: < <https://jamanetwork.com/> > acessado em: 18/02/2021.

BARRET C.D.; MOORE H.B.; YAFFE M.B. **Orientação provisória da ISTH sobre o reconhecimento e manejo da coagulopatia no COVID-19: Um comentário de.** J Thromb Haemost. 2020. PMID: 32302462 DOI: 10.1111/jth.14860. disponível em: <[ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx](#)> acessado em 29/01/2021.

BENIGNI R., BOSSA C., NETZEVA T., RODOMONTE A., TSAKOVSKA I. **QSAR mecanismo de aminas aromáticas: novos modelos para discriminar entre mutagênicos homocíclicos e não mutagênicos e validação de modelo para carcinógenos.** Environ. Mol. Mutag. 48, 754–771, 2007. Disponível em: <[//www.deepdyve.com/lp/wiley/mechanistic-qsar-of-aromatic-amines-new-models-for-discriminating-n2SuUofb0X](http://www.deepdyve.com/lp/wiley/mechanistic-qsar-of-aromatic-amines-new-models-for-discriminating-n2SuUofb0X) > acessado em: 01/02/2021.

BORBA M.G.S.; VAL F.F.A.; SAMPAIO V.S.; ALEXANDRE M.A.A.; MELO G.C.; *et al* **Equipe CloroCovid-19. Efeito de doses altas vs doses baixas de difosfato de cloroquina como terapia adjuvante para pacientes hospitalizados com síndrome infecção respiratória aguda grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Um ensaio clínico randomizado.** Clinical Trial - PubMed (nih.gov) disponível em: JAMA Netw Open. 2020 Abr 24;3(4):e208857.doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330277/> > acessado em: 25/01/2021.

BRITO M. A., **Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos in silico no curso experimental de Química Medicinal,** Revista Eletrônica Farmácia, v.7, n.4, p.22-29, 2010. Disponível em: <[4TTPS://revistas.ufg.br/REF/article/view/10177](https://revistas.ufg.br/REF/article/view/10177)>. Acessado em: 30/01/2021.

CAETANO N. **BPR – GUIA DE REMÉDIOS®** 12ª Edição. São Paulo: Ed. Escala, 2014.

CALY L., DRUCE J.D., CATTON M.G. **Ivermectina, medicamento aprovado pelo FDA inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro.** ScienceDirect. Res Antivirais. 2020 doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. [publicado online primeiro: 2020/04/07] [[Artigo livre pmc](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via%3Dihub>> acessado em: 15/01/2021.

CALY, L.; DRUCE, J.D.; CATTON, M.G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. **The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.** *Antiviral Research.* 178, 104787, 2020. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via%3Dihub> acessado em: 15/08/2021.

CAPONI, S. **Covid-19 no Brasil: entre o negacionismo e a razão neoliberal.** Estud. vol.34 no.99 São Paulo May/Aug. 2020 Epub July 10, 2020. Disponível

em:www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-40142020000200209&script=sci_arttext&tlng=pt#aff1 acessado em: 02/02/2021.

CHABALA J.C.; MROZIK H.; TOLMAN R.L.; ESKOLA P.; LUSI A.; PETERSON L.H.; WOODS M.F.; FISHER M.H.; CAMPBELL W.C.; EGERTON J.R. and OSLMD D.A. *Med. Chem*, 23 (1980) 1134-1136.

CHEN H.X.; WANG H.; CHEN Y., ZHANG H.S.; *J. Cromatografia. B.* 824 (2005) 21.

CHENG, F.; LI, W.; ZHOU, Y.; SHEN, J.; WU, Z.; LIU, G.; LEE, P. W.; TANG, Y. **admetSAR: Uma ferramenta gratuita e abrangente para avaliação das propriedades químicas de ADMET.** *J. Chem. Inf. Model.*, 52, 3099-3105, 2012. DOI: 10.1021/ci300367a. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci300367a?__cf_chl_jschl_tk__=f8d14c441c71a6aa92b2c09fff20c7ac0db4ad08-1614565540-0-AVlaulPY_a3t_xjlnWku6D3F0o7I10cA7NyxAAY3S7Jg23h8D9oYcakO0dFq7gYvi5mw3Vta6736ME7CIoZnY5kSNksArXXPiBeDgCRzFtF-1nOSIxOyNoXSa7s5E0PIZLW6opM8uDFv_lvlz5_E0OsO-wXD1pv6JduqfARw_yCJRSD65QxhKGZk-JpVo5EuWxqsinlgDnCi64-kmmsg6D5JWdjt5u9hFt5DnIj6QIJxAfPgFkkqM0Wp40kRQfypNtTIxWJeQjB-5fCKDLPJ1dCq9tbqiH6HkBqZrNym9nw_gJTus_9d8_rFT57ktt7oWk4kMW7gx0jkObS1rNjuphgs > acessado em: 11/11/2020.

CHIU, S. H.; SESTOKAS, E.; TAUB, R. **Aplicação da cromatografia líquida de alta eficiência bidimensional em estudos do metabolismo da ivermectina.** *J Chromatogr.* 433, 217-224, 1988. doi: 10.1016/s0378-4347(00)80600-3. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378434700845788?via%3Dihub> acessado em: 03/03/2021.

CIALLELLA, H. L.; ZHU, H. **O avanço da toxicologia computacional na era do Big Data da inteligência artificial: Dados e mecanismos na modelagem orientada para toxicidade química.** *Chemical research in toxicology*, 32(4), 536–547, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00393> Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.8b00393> acessado em: 11/11/2021.

CRUMP, A. **Ivermectina: enigmática e multifacetada fármaco ‘maravilha’ continua a surpreender e superar as expectativas.** *J Antibiot (Tokyo)*. 70(5), 495-505, 2017.

DJOURMBOUFEUNANG Y.; FIAMONCINI J.; DE LA FUENTE A.G.; MANACH C.; GREINER R. and WISHART D.S; **BioTransformer: Uma ferramenta computacional abrangente para predição e identificação de pequenas moléculas e de metabólitos.** *Journal of Cheminformatics*; 2019; *Journal of Cheminformatics* 11:2; DOI: 10.1186/s13321-018-0324-5 Disponível em: [HTTPS://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-018-0324-5](https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-018-0324-5) acessado em: 31/11/2020.

DOYNO C, SOBIERAJ DM, BAKER WL. **Toxicidade da cloroquina e hidroxicloroquina após o uso terapêutico ou superdosagem.** *Clin Toxicol (Phila)*. 59(1), 12-23, 2021. doi: 10.1080/15563650.2020.1817479. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960100/> acessado em: 06/03/2021.

EASTMAN RT, ROTH JS, BRIMACOMBE KR, SIMEONOV A, SHEN M, PATNAIK S, HALL MD. **Remdesivir: Uma revisão de sua descoberta e desenvolvimento levando ao uso emergencial para tratamento de COVID-19.** *ACS Central Science*. 6 (5): 672–683,

2020. doi:10.1021/acscentsci.0c00489 Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00489> acessado em: 09/02/2021.

ESTRADA-MONDRAGON, A., LYNCH, J. W. **Caracterização funcional dos sítios de ligação da ivermectina em receptores $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ GABA(A)**. *Frontiers in molecular neuroscience*, 8, 55, 2015. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00055>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2015.00055/full> acessado em: 20/09/2020

ESPOSITO, M., MULLER, J., HEMPHILL, A. *Int. J. Parasitol.* 37 (2007) 183.

FIOLET T, GUIHUR A, REBEAUD ME, MULOT M, PEIFFER-SMADJA N, MAHAMAT-SALEH Y. **Efeito da hidroxicloroquina com ou sem azitromicina na mortalidade de pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão sistemática e metanálise.** *Clin Microbiol Infect.* 27(1), 19-27, 2021. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860962/> acessado em: 06/09/2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Por que você não deve usar a Ivermectina para Tratar ou Prevenir a COVID-19**». Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/por-que-voce-nao-deve-usar-ivermectina-para-tratar-ou-prevenir-covid-19>. Acessado em janeiro de 2022.

FURLAN, L.; CARAMELLI, B. **A lamentável história do "Kit Covid" e do "tratamento precoce da Covid-19" no Brasil.** *Lancet Regional Health. Americas*, 4, 100089, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100089>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X21000855?via%3Dihub> acessado em: 05/01/2022.

GELLATY, N.; SEWELL, F. **Aceitação de abordagens regulatórias in silico para avaliação de segurança de substâncias relacionadas a cosméticos.** *Computational Toxicology*, 11, 82-89, 2019. doi.org/10.1016/j.comtox.2019.03.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468111318301233?via%3Dihub> acessado em: 04/04/2021.

GOKHBULUT C.; KARADEMIR U.; BOYACIOGLU M. F. *Akar, Res. Vet. Sci.* 82 (2007) 388.

GORIAL FI, MASHHADANI S, SAYALY HM, et al. **Eficácia da ivermectina como terapia complementar no tratamento da COVID-19.** medRxiv. Posted July 8, 2020. Preprint (not peer reviewed). Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>> acessado em: 29/12/2020.

GYSELINCK I, JANSSENS W, VERHAMME P, et al. **Fundamentação da azitromicina na COVID-19: uma visão geral das evidências existentes.** *BMJ Open Respiratory Research*, 8,e000806, 2021. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000806. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441373/> acessado em: 12/07/2021.

HELMA, C. **Relações de estrutura-atividade (lazar) para predição de carcinogenicidade em rodedores e mutagenicidade de *Salmonella*.** *Mol. Divers.* 10, 147–158, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-005-9001-5> acessado em: 06/11/2020.

HORBY, P; LIM, WS.; EMBERSON JR.; MAFHAM, M.; et al. **Group RECOVERY Collaborative. Dexametasona em Pacientes Hospitalizados com Covid-19.** *N. Engl. J.*

Med. 384(8), 693-704, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/> acessado em: 04/03/2021.

HUNTER, R.P., LYNCH, M.J., ERICSON, J.F., MILLAS, W.J., FLETCHER, A.M., RYAN, N.I. & OLSON, J.A. **Pharmacokinetics, oral bioavailability and tissue distribution of azithromycin in cats.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 18, 38–46. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Pharmacokinetics%2C-oral-bioavailability-and-tissue-Hunter-Lynch/31ee00f43586a1b437b1deed3b2adc5b80bbb421?marketing-subscription=true> acessado em 25/03/2021.

ISSA NT, WATHIEU H, OJO A, BYERS SW, DAKSHANAMURTHY S. **Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools.** Curr Drug Metab. 18(6), 556-565, 2017. doi: 10.2174/1389200218666170316093301 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302026/> acessado em: 08/04/2021.

JOHNS HOPKINS. **A Primer on COVID-19 Vaccine Development, Allocation and Deployment - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (jhu.edu)** Disponível em: <[https:// coronavirus.jhu.edu/vaccines/report/types-of-covid-19-vaccines](https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/report/types-of-covid-19-vaccines)> acessado em: 02/02/2021.

KABINGER F, STILLER C, SCHMITZOVÁ J, DIENEMANN C, KOKIC G, HILLEN HS, HOBARTNER C, CRAMER P. **Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis.** Nat Struct Mol Biol 28, 740–746 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0> Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41594-021-00651-0> acessado em 27/03/2021.

KAR, S.; LESZCZYNSKI, J. **Recent Advances of Computational Modeling for Predicting Drug Metabolism: A Perspective.** Curr Drug Metab. 18(12), 1106-1122., 2017. doi: 10.2174/1389200218666170607102104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595533/> acessado em: 06/01/2021.

KELLENI, M. T. **Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management -PubMed (nih.gov)** Disponível em: <[HTTPS://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360581/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360581/)> acessado em: 02/02/2021.

KORBA B.; ABIGAIL M.; MARC A.; ROSSIGNOL J.F. **Antivir.** Res. 77 (2008) 56–63.

LAWRENCE, J. M.; MEYEROWITZ-KATZ, G.; HEATHERS, J. A.; BROWN, N. J.; SHELDRIK, K. A. **The lesson of ivermectin: meta-analyses based on summary data alone are inherently unreliable.** Nature Medicine. 27 (11), 1853–1854, 2021. doi:10.1038/s41591-021-01535-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01535-y> acessado em: 02/05/2021.

LI C, ZU S, DENG YQ, *et al* **Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses.** Antimicrob Agents Chemother. 63(12), e00394-19, 2019. doi: 10.1128/AAC.00394-19. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00394-19> acessado em: 02/03/2020.

LOKHANDE AS, DERVARAJAN PV. **A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19.** Eur. J. Pharmacol. 2021. 15;891:173748. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173748. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/CitedArticlesInF6?id=10.1016%2Fj.ejphar.2020.173748> acessado em: 26/10/2021.

LO PIPARO E.; MAUNZ A.; HELMA C.; VORGRIMMLER D.; SCHILTER B. **Automated and reproducible read-across like models for predicting carcinogenic potency,** *Regul Toxicol Pharmacol.* 70(1), 370-378, 2014. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230014001640?via%3Dihub> acessado em: 30/10/2020.

MAGAGNOLI J., NARENDRAN S., PEREIRA F. medRxiv; 2020. **Resultados do uso de hidroxicloroquina em veteranos dos Estados Unidos hospitalizados com Covid-19.** 2020.04.16.20065920. [CrossRef] [GoogleScholar] disponível em: <<HTTPS://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2> > acessado em: 01/02/2021.

MAGAGNOLI, J.; NARENDRAN, S.; PEREIRA, F.; *et al.* **Resultados do uso de hidroxicloroquina em veteranos dos Estados Unidos hospitalizados com COVID-19.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276049/> acessado em: 28/09/2020.

MAHEVAS, M.; TRAN V-T, ROUMIER M, *et al.* **No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial.** medRxiv 2020:2020.04.10.20060699 Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1.full.pdf> acessado em: 25/06/2020.

MANIVANNAN E, KARTHIKEYAN C, MOORTHY NSHN, CHATURVEDI SC. **The Rise and Fall of Chloroquine/Hydroxychloroquine as Compassionate Therapy of COVID-19.** Front Pharmacol. 2021 May 6;12:584940. doi: 10.3389/fphar.2021.584940. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=7hZIEAAAQBAJ&pg=PA522&lpg=PA522&dq=doi%3A10.3389/fphar.2021.584940&source=bl&ots=Z6zDh-0nxl&sig=ACfU3U0KVmCFs8o5RYkiMfzSX7unJwyeBw&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjZsZS1jJD3AhXqlJUCHZJgBO4Q6AF6BAgQEAM#v=onepage&q=doi%3A10.3389%2Ffphar.2021.584940&f=false> acessado em 03/09/2021.

MAUNZ A, GUTLEIN M, RAUTENBERG M, VORGRIMMLER D, GEBELE D e HELMA C (2013) **Lazar: uma estrutura toxicológica preditiva modular.** Na frente. Pharmacol. 4:38. doi: 10.3389/fphar.2013.00038 Disponível em: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2013.00038/full acessado em: 10/10/2020.

MERCK. **Merck Statement on Ivermectin use During the COVID-19 Pandemic.** Disponível em: <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/> acessado em 02 de janeiro de 2022.

MOMEKOV G, MOMEKOVA D. **Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens.** Biotechnol, Biotechnol Equip. 2020; 34:469-74. DOI:

10.1080/13102818.2020.1775118. Disponível em: <[HTTPS://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1775118](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1775118)> acessado em: 21/01/2021.

MOSS, W.; PRIVOR-DUMM, L. **Tipos de vacina COVID-19**. Disponível em: <[HTTPS://coronavirus.jhu.edu/vaccines/report/types-of-covid-19-vaccines](https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/report/types-of-covid-19-vaccines)> Acessado em: 11/11/2020.

NATIONAL CENTER FOR COMPUTACIONAL TOXICOLOGY(NCCT). **Toxicidade pesquisável por estrutura distribuída (DSSTox)**. Agency of United States Environmental Protection. Disponível em: <http://www.epa.gov/ncct/dsstox/>, acessado em: 03/01/2021.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, Bethesda, USA, 2021. LiverTox: **Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury** [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/> Acessado em 28/01/2022.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES,^aBethesda, USA, 2021. LiverTox: **Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury** [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548434/#:~:text=toxic%20epidermal%20necrolysis.-,Hepatotoxicity,patients%20given%20azithromycin%20long%20term> Acessado em: 28/01/2022.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Diretrizes de tratamento da doença de Coronavirus 2019 (COVID-19)**. Updated 2021 Jan 14. From NIH website. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>> Acessado 29/01/2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) **Vacina experimental COVID-19 da Janssen**: divulgada análise provisória dos dados clínicos da terceira fase. Disponível em: <<http://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>> acessado em: 02/02/2021.

NHS. **Azitromicina**. Disponível em: <https://www.nhs.uk/medicines/azithromycin/> acessado em 07/01/2022.

NOÉ, G; AMOURA Z; COMBAREL D; LORI L; *et al.* **Desenvolvimento e validação de um método rápido de cromatografia líquida de ultra-alta eficiência-fluorescência para a quantificação de hidroxiquina e seus metabólitos em pacientes com lúpus**. *Ther Drug Monit.* 2019 Aug;41(4):476-482. doi: 10.1097/FTD.0000000000000614. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807538/> acessado em: 04/02/2021.

OLIVEIRA E.H.A. **Coronavírus: prospecção científica e tecnológica dos fármacos em estudo para tratamento da Covid-19**. Cadernos de Prospecção – Salvador, v. 13, n. 2, Edição Especial, p. 412-423, abril, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i2.COVID-19.36153>. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/36153>> Acessado em: 22/01/2021.

OMURA, S.; CRUMP, A. **Ivermectina**: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 30 (9), 445-455, 2014. doi:10.1016/j.pt.2014.07.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130507/> acessado em: 19/09/2020.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Total global de novos casos de Covid-19 cai pela terceira semana consecutiva** | ONU News. Disponível em: <<http://news.un.org/pt/story/2021/02/1740232>> Acessado em: 02/02/2021.

OSIRIS PROPERTIES EXPLORER Explorer [Online]. Disponível em: <<http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>> Acessado em: 08/06/2020.

OWEN, DR; ALLERTON, CMN; ANDERSON, AS; ASCHENBRENNER, L; *et al.* **Um candidato a inibidor clínico oral de SARS-CoV-2 Mpro para tratamento da COVID-19.** Science. 374 (6575), 1586-1593, 2021. doi: 10.1126/science.abl4784. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl4784> acessado em 08/12/2021.

PAULA, F. R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L.C. **Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos.** Quim. Nova. 32, 4, 1013-1020, 2009. doi.org/10.1590/S0100-40422009000400032 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/nNGrrR8rRmzYF9ZCMwfLynj/?lang=pt> acessado em: 09/02/2022.

PEÑA-SILVA, R.; DUFFULL, S. B.; STEER, A. C.; JARAMILLO-RINCON, S. X.; GWEE, A.; ZHU, X. **Considerações farmacocinéticas sobre o reaproveitamento da ivermectina para o tratamento de COVID-19.** British Journal of Clinical Pharmacology, 87(3), 1589–1590, 2021. doi.org/10.1111/bcp.14476 Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14476> acessado em 27/08/2021.

PETRERS, D.H., FRIEDEL, H.A. & McTAVISH, D. **Uma revisão da atividade antimicrobiana da azitromicina, suas propriedades farmacocinéticas e eficácia clínica.** Drugs, 44, 750–799.

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B.; **pkCSM: Previsão de propriedades farmacocinéticas e de toxicidade de pequenas moléculas baseada em gráficos.** J. Med. Chem. 58(9), 4066-4072, 2015. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104. Disponível em: <HTTPS://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b00104?_cf_chl_jschl_tk_=3dccb8b6752b450353ae2581259006b703f6543d-1614563338-0-AUU-itP6agYdNINMMMy5634fGCIgoKpe74yxXZHjbePaFBeDhKfPlgPX4yGd5860ApmQdu9m7nK-Aq8UZU4Xe_69vAyVn3KqdGUbKQb86-i4F3pNNVUxoyZM6Bb4GLtVe0KnP9P5C0nE1i5QMSccEPDh-0-dHXAmSm_Mdn2wXw4R36v1k651zSkunSFXuLdyjYxFPOfHPOgyjUqrLWI47dFnIGJ3-jaKACDFDJjSZ0aINA8DY2ux9ocmVyEZDBS8FUx612Xa4yewmRbNHJNMwu47vbAMiJiYtY0f1H8yx-r8Jyt3wmfrI_5aBm9rIU-Vc3O223FXmSWE9rQp3ESpg_Qup66p6V6JUIYbgbgD4kcYr> acessado em: 12/11/2020.

pkCSM, [Online], [pkCSM \(unimelb.edu.au\)](http://pkCSM.unimelb.edu.au) Disponível em: <biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/> acessado em: 16/12/2020.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. **Hidroxicloroquina no lúpus eritematoso sistêmico**

Expert Opin Drug Saf. 16(3), 411-419, 2017. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927040/> acessado em: 24/03/2020.

POOR H.D.; VENTETUOLO C.E.; TOLBERT T *et al.* **A fisiopatologia crítica da doença COVID-19 impulsionada por trombos pulmonares difusos e a disfunção endotelial pulmonar responsiva a trombólise.** [published online ahead of print, 2020 May 13]. Clin Transl Med. 2020;10.1002/ctm2.44. PMID: 32508062 DOI:10.1002/ctm2.44. Disponível em: <[ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx](#)> Acessado em 29/01/2021.

POPP, M; STEGEMANN, M; METZENDORF, MARIA-INTI; GOULD, *et al.* **Ivermectina para prevenir e tratar COVID-19.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8).2021. ISSN 1465-1858. doi:10.1002/14651858.cd015017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/full> acessado em: 28/07/2021

RAIES, A.; BAJIC,B.**Toxicologia in silico** : métodos computacionais para a previsão de toxicidade química. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 6(2), 147-172, 2016. doi: 10.1002/wcms.1240. Disponível em: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wcms.1240> acessado em 06/05/2020.

RANG&DALE: **Farmacologia.** – 8 ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIZZO, E.**Ivermectina, propriedades antivirais e COVID-19: um possível novo mecanismo de ação** Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 393, 1153–1156, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-020-01902-5> acessado em: 13/06/2021.

ROCCO, P.; Silva P.; Cruz F.; *et al* investigators. **Uso precoce de nitazoxanida na doença leve de Covid-19: estudo randomizado controlado por placebo.** Eur. Respir. J. 58(1), 2003725, 2021. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/12/17/13993003.03725-2020> acessado em: 03/10/2020.

ROLDAN, Q.; BIASIOTTO, G.; MAGRO, P.; ZANELLA, I. **Os possíveis mecanismos de ação das 4-aminoquinolinas (cloroquina/hidroxicloroquina) contra a infecção por Sars-Cov-2 (COVID-19): um papel para a homeostase do ferro?** Pharmacol Res. 158, 104904, 2020. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104904. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430286/> acessado em: 18/06/2020.

ROSSIGNOL; J. f. **Nitazoxanida: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent.** Antiviral Res. 110, 94–103, 2014. doi:10.1016/j.antiviral.2014.07.014 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137> acessado em: 02/11/2020.

ROSSIGNOL, J.F., ABU-ZEKRY, M., HUSSEIN, A., SANTORO, M.G. Lancet 368 (2006) 124.

ROSSIGNOL J.F. **Nitazoxanida, um novo candidato a medicamentos para o tratamento da síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus.** Infectar. Saúde Pública. 2016; 9(3):227-230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001. [Artigo livre pmc] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Disponível em: <[HTTPS://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095301/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095301/)> Acessado em: 10/10/2020.-

SANTOS, C.E.M. **Seria-uma-avaliacao-da-toxicidade-in-silico-ensaiocomputacional-mais-adequado-que-um-ensaio-biologico-ou-vice-versa.** Jul, 2012. Disponível em: 5TT.intertox.com.br/ Acessado em: 05/04/2020.

SANTOS, C.E.M.; **Toxicologia in sílico: uma nova abordagem para análise do risco químico.** RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 4, n. 1, p. 47-63, fev. 2011. Disponível em: <http://www.revistarevinter.com.br/autores/index.php/toxicologia/article/download/66/2> 80
Acessado em: 10/10/2020.

SANTOS, dos L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, E. *et al*; **Medicamentos na prática da farmácia clínica.** Reimpressão 2016 - Porto Alegre: Artmed, 2013.

SANTOS-PINTO, C.; MIRANDA, E.; OSORIO-DE-CASTRO, C. Cad. Saúde Pública (Online); 37(2), e00348020, 2021.

SCHENTAG, J.J. & BALLOW, C.H. **Farmacocinética dirigida aostecidos.** American Journal of Medicine, 91(Suppl. 3A), 5S–11S. Secor, S.M., Stein, E.D. & Diamond, J. (1994) Rapid upregulation of snake.

SCHMITH, V.D.; ZHOU, J.J.; LOHMER, L.R; **A dose aprovada de ivermectina isolada não é o ideal para o tratamento de COVID-19.** Clin Pharmacol Ther. 2020; 108:762-765. PMID: 32378737 DOI: 10.1002/cpt.1889. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cpt.1889> Acessado em: 21/01/2021.

SENADO BRASILEIRO. Disponível em: <https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/589556/noticia.html?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em janeiro de 2022.

SHEHAB N, LOVEGROVE M, BUDNITZ D. **Tendências de prescrição ambulatorial de hidroxiquina, cloroquina e azitromicina nos EUA, outubro de 2019 a março de 2020.** JAMA Intern Med. 2020;180(10):1384-1386. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2594. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2767895> acessado em: 06/09/2020.

SHEPARD, R.M. & FALKNER, F.C. **Farmacocinética da azitromicina em ratos e caes.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 25(Suppl. A), 49–60.

SHEPARD, R.M., FOU DA, H.G., FERRAINA, R.A. & MULLINS, M.A. **Disposição e metabolismo da azitromicina em ratos, caes e humanos.** Proceedings of International Congress for Infections Diseases, p. 173, Montreal, Canada, July 1990.

SISSON, G.; GOODWIN, A.; RAUDONIKIENE, A.; HUGHES, J.; *et al* **Enzimas Associadas à Ativação e Ação Redutiva de Nitazoxanida, Nitrofuranos e Metronidazol em Helicobacter pylori.** Antimicrob. Agents Chemother. 46 (7), 2116–2123, 2002. doi:10.1128/aac.46.7.2116-2123.2002. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.46.7.2116-2123.2002> acessado em: 05/03/2020.

SOK, V.; MARZAN, F.; GINGRICH, D.; AWEEKA, F.; HUANG, L.; (2021) **Desenvolvimento e validação de um método LC-MS/MS para determinação dos metabólitos de hidroxiquina e azitromicina em plasma humano tratado com EDTA.** PLOS ONE 16(3): e0247356. doi.org/10.1371/journal.pone.0247356. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247356> acessado em: 21/07/2021.

SPEICH, B.; AME, M.; ALI, M.; ALLES R.; et al. **Eficácia e segurança de nitazoxanida, albendazol e nitazoxanida-albendazol contra a infecção por Trichuris trichiura : um**

estudo controlado randomizado. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(6):e1685. doi: 10.1371/journal.pntd.0001685. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/authors?id=10.1371/journal.pntd.0001685> acessado em: 29/05/2020.

STOCKIS A.; DEROUBAIX X.; LINS R.; JEANBAPTISTE B.; CALDERON P.; ROSSIGNOL J.F. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 34 (1996) 349.

THACHIL J, TANG N, GANDO S, et al. **Orientação provisória da ISHT sobre reconhecimento e manejo da coagulopatia na COVID-19.** J Thromb Haemost. 2020; 18:1023-1026. PMID: 32338827 DOI:10.1111/jth.14810. Disponível em: <[ASHPCOVID-19-Evidence-Table.ashx](#)> acessado em 29/01/2021.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID Data Tracker - **Relatório diário do número de casos de COVID-19 relatados ao CDC dos Estados Unidos.** Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends-dailytrends-cases> acessado em: 28/12/2020.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **COVID-19 Autorização para uso emergencial:** Drug and Biological Products. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs> acessado em: 28/12/2020.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Carta da FDA a partes interessadas:** do not use ivermectin intended for animals as treatment for COVID-19 in humans. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans> acessado em: 10/04/2020.

UZUNOVA, K.; FILIPOVA, E.; PAVLOVA, V.; VEKOV, T. **Insights sobre os mecanismos antivirais de remdesivir, lopinavir/ritonavir e cloroquina/hidroxicloroquina que afetam o novo SARS-CoV-2.** Biomed Pharmacother. 131, 110668, 2020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110668. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220308611> acessado em: 05/01/2021.

VALERIO L.G.; **Toxicologia nas ciências farmacêuticas.** Toxicology and Applied Pharmacology. 2009, 241: 356–370. Disponível em: [5TTPS://www.revistas.ufg.br/REF/article/viewFile/10177/8870](https://www.revistas.ufg.br/REF/article/viewFile/10177/8870), acessado em 08/12/2020.

WEI, Y., NYGARD, G.A., ELLERTSON, S.L., KHALIL, S.K.W. Chirality 7 (1995) 598–604.

WHITE, C. A. **Nitazoxanida:** um novo agente antiparasitário de amplo espectro. 43–49. doi:10.1586/14787210.2.1.43 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14787210.2.1.43> acessado em: 09/06/2020.

WHITE, N. J. **O tratamento da malária.** N. Engl. J. Med. 335(11), 800-806, 2016. doi: 10.1056/NEJM199609123351107. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199609123351107> acessado em: 24/08/2020.

[https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-january-2022,](https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-january-2022)

ANEXO I - Elenco dos SMILES dos produtos de biotransformação gerados na pesquisa.

Fármaco	Smiles
Azitromicina	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M1	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)CC(C)(CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M2	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)C(C)([C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M3	<chem>CC[C@H]1OC(=O)C(C)([C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M4	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)CC(C)(CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M5	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)C(C)([C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M6	<chem>CC[C@H]1OC(=O)C(C)([C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M7	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem> "title": "Azithromycin", "pubchem_cid": "9810601"
M8	<chem>C(C)[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M9	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M10	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](CO)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M11	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](CO)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M12	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](CO)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M13	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](CO)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M14	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>

M15	<chem>C@H](C)O2)[C@H](CO)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)OCC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](CO)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M16	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](CO)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M17	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](CO)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem> "title": "Azithromycin F", "pubchem_cid": "71587770"
M18	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)C[N+](C)([C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)[O-]</chem>
M19	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)C[N+](C)([C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)[O-]</chem>
M20	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)[N+](C)(C)[O-])[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem> "title": "Azithromycin N-Oxide", "pubchem_cid": "59787831"
M21	<chem>CC([C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M22	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(O)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem> "title": "AzithromycinC", "pubchem_cid": "44421010"
M23	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)C(N(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M24	<chem>C=C[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>
M25	<chem>CC[C@H]1OC(=O)C(C)([C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O)O</chem>
M26	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)CC([C@H]3O)=O)[C@@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem> "title": "UNIIRMC18HT68M", "pubchem_cid": "71315597"
M27	<chem>N(C)C</chem>
M28	<chem>CC[C@H]1OC(=O)[C@H](C)[C@@H](O[C@H]2C[C@@](C)(OC)[C@@H](O)[C@H](C)O2)[C@H](C)[C@@H](O[C@@H]3O[C@H](C)C[C@@H]([C@H]3O)N(C)C)[C@](C)(O)C[C@@H](C)CN(C)[C@H](C)[C@@H](O)[C@]1(C)O</chem>

	"title": "N'-Desmethyl Azithromycin", "pubchem_cid": "9987533"
Betame	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO</chem>
M29	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C(=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O</chem>
M30	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=C(C(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O</chem>
M31	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CC(C4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O</chem>
M32	<chem>CC1(C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O</chem>
M33	<chem>C([C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O</chem>
M34	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(CO)[C@@]1(O)C(=O)CO</chem>
M35	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(CO)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO</chem>
M36	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C5C([C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)CO)O5</chem>
M37	<chem>C[C@H]1C[C@H]2[C@@H]3CCC4=CC(=O)C=C[C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)C=O</chem> "3,20-Dioxo-9-fluoro-11beta,17-dihydroxy-16beta-methylpregna-1,4-diene-21-al", "pubchem_cid": "88818227"
Cloroquina	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl</chem>
M38	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=C(C(=C2)Cl)O</chem>
M39	<chem>CC[N+](CC)(CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)[O-]</chem> "title": "SCHEMBL14022456", "pubchem_cid": "85963517"
M40	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2O)Cl</chem>
M41	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C(=CC(=C2)Cl)O</chem>
M42	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem> "title": "hydroxychloroquine", "pubchem_cid": "3652"
M43	<chem>CCN(CC)CCCC(CO)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl</chem> "title": "NSC295632", "pubchem_cid": "325988"
M44	<chem>N1=CC=C(C=2C1=CC(=CC2)Cl)NC(=C)CCCN(CC)CC</chem>
M45	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=C(C(=C2)Cl)O</chem>
M46	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2O)Cl</chem>
M47	<chem>C(C)(CCCN(CC)CC)=O</chem> "title": "5-Diethylamino-2-pentanone" "pubchem_cid": "7739"
M48	<chem>NC1=CC=NC2=CC(Cl)=CC=C12</chem> "title": "7-chloroquinolin-4-amine" "pubchem_cid": "94711"
M49	<chem>C(C)=O</chem> "title": "acetaldehyde", "pubchem_cid": "177"
M50	<chem>N(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl</chem> "title": "Desethylchloroquine", "pubchem_cid": "95478"
M51	<chem>N(CC)CC</chem> "title": "DIETHYLAMINE", "pubchem_cid": "8021"
M52	<chem>CC(N(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem> "title": "SCHEMBL16702625", "pubchem_cid": "23615768"
M53	<chem>CCN(CC)C(CCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem>
M54	<chem>CCN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C(=CC(=C2)Cl)O</chem>
Hidroxi	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem>

icloroquin	
M55	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=C(C(=C2)Cl)O)O</chem>
M56	<chem>C(C[N+](CC)(CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)[O-])O</chem> "title":"Hydroxychloroquine-N-Oxide","pubchem_cid":"129318684"
M57	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2O)Cl)O</chem>
M58	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C(=CC(=C2)Cl)O)O</chem>
M59	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)=O</chem>
M60	<chem>C(CN(CC)CCCC(CO)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem>
M61	<chem>C(CN(CCO)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem> "title":"BRN 0032841" "pubchem_cid":"168984"
M62	<chem>N1=CC=C(C=2C1=CC(=CC2)Cl)NC(=C)CCCN(CC)CCO</chem>
M63	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=C(C(=C2)Cl)O)O</chem>
M64	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2O)Cl)O</chem>
M65	<chem>C(C)(CCCN(CC)CCO)=O</chem> "title":"5-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]pentan-2-one","pubchem_cid":"3018517"} }
M66	<chem>NC1=CC=NC2=CC(Cl)=CC=C12</chem> "title":"7-chloroquinolin-4-amine" "pubchem_cid":"94711"
M67	<chem>C(CO)=O</chem> "title":"glycolaldehyde","pubchem_cid":"756"
M68	<chem>N(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl</chem> "title":"Desethylchloroquine","pubchem_cid":"95478"
M69	<chem>C(CNCC)O</chem> "title":"2-(ETHYLAMINO)ETHANOL","pubchem_cid":"8072"
M70	<chem>C(CCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)=O</chem>
M71	<chem>C(CNCCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem> "title":"Cletoquine","pubchem_cid":"71826"
M72	<chem>C(C)=O</chem> "title":"acetaldehyde","pubchem_cid":"177"
M73	<chem>C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C(=CC(=C2)Cl)O)O</chem>
M74	<chem>C(C(N(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O)O</chem>
M75	<chem>C(CN(CC)C(CCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O)O</chem>
M76	<chem>C(CN(C(C)O)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)O</chem>
Ivermectina B1b	<chem>CO[C@H]1C[C@@H](O[C@H]([C@@H]1O[C@H]2C[C@H](OC)[C@H]([C@@H](O2)C)O)C)O[C@H]3[C@@H](C)/C=C/C=4\CO[C@H]5[C@@]4(O)[C@@H](C=C([C@H]5O)C)C(=O)O[C@H]6C[C@@H](C/C=C3\CO[C@]7(C6)CC[C@@H]([C@H](O7)C(C)C</chem>
M77	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)OC1C(C)C</chem>
M78	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)CO)OC1C(C)C</chem>
M79	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C</chem>
M80	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C</chem>
M81	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)=O)OC)OC)C)OC1C(C)C</chem>
M82	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5=O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C</chem>
M83	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)O)C)OC1C(C)C</chem>
M84	<chem>CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)O)OC)C)OC1C(C)C</chem>

M85	CC1CC(C2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C)O
M86	CC1CCC2(C(C3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)OC1C(C)C
M87	CC1CCC2(CC3C(C(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)OC1C(C)C
M88	CC1CCC2(CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)OC1C(C)C
M89	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6C(C(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)O)C)OC1C(C)C
M90	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7C(C(C(C(O7)C)O)OC)O)OC)C)OC1C(C)C
M91	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C6C(C5O)(C)O6)C(=O)O3)O)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M92	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C4C(C=C5COC6C5(C(C=C(C6O)C)C(=O)O3)O)O4)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M93	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC4C(C(C(C=C=CC=C5COC6C5(C(C=C(C6O)C)C(=O)O3)O)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)(C)O4)OC1C(C)C
M94	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)CO
M95	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(=C)C
M96	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M97	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)CO)OC1C(C)C
M98	CC1CCC2(CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)OC1C(C)C
M99	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M100	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M101	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M102	CC1(CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C)O
M103	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)(C)O
M104	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M105	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)(C)O
M106	C(C1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)OC1C(C)C)O
M107	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)CO)OC1C(C)C
M108	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)CO)O)OC)OC)C)OC1C(C)C
M109	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)

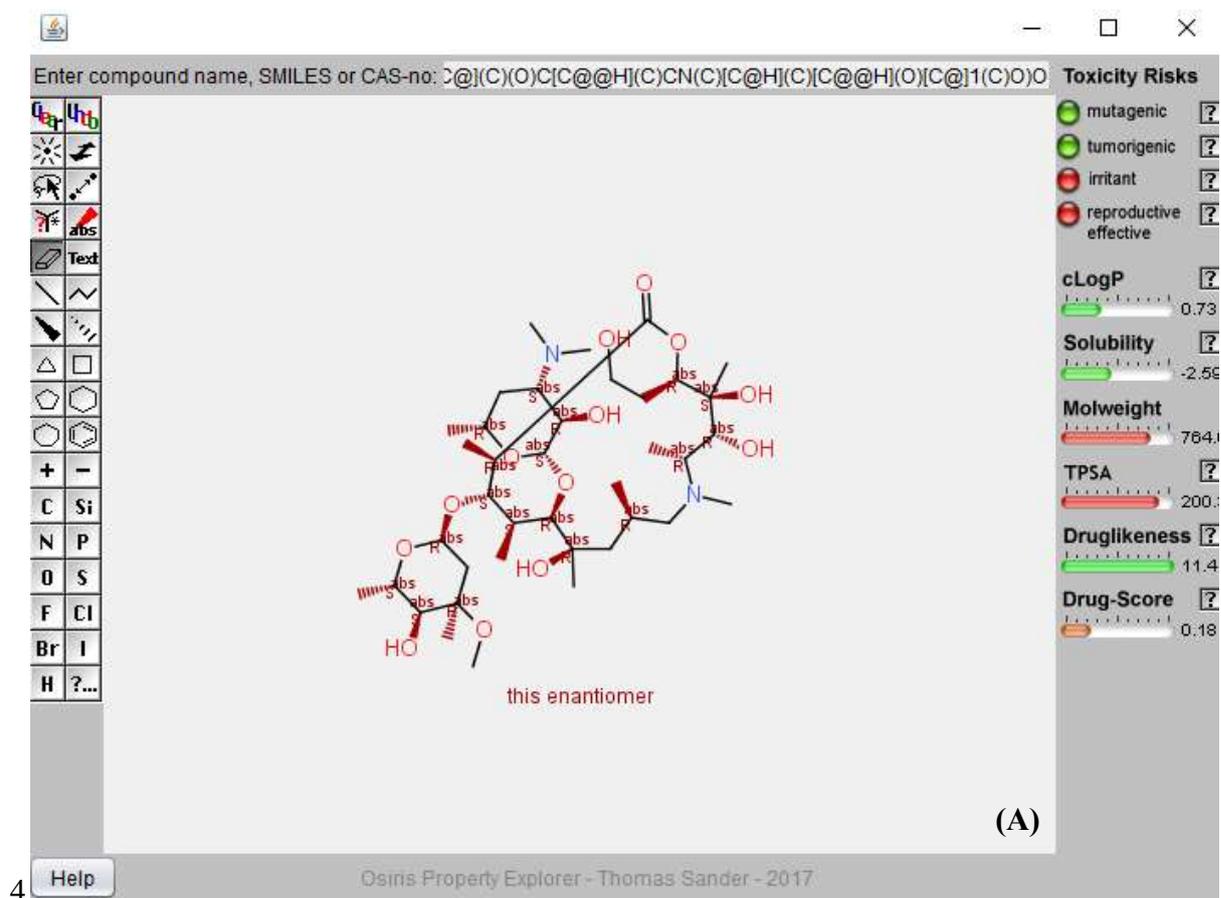
	O)C)OC6CC(C(C(O6)CO)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC1C(C)C
M110	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)CO)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC1C(C)C
M111	CC1CCC2(CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC1C(C)C
Iverme ctina	CO[C@H]1C[C@H](O[C@H]\2[C@@H](C)/C=C/C=C/3\CO[C@H]4[C@]3(O)[C@@H](C=C([C@H]4O)C)C(=O)O[C@H]5C[C@@H](C/C=C2\C)O[C@]6(C5)CC[C@@H]([C@H](O6)[C@@H](CC)C)C)O[C@H]([C@@H]1O[C@H]7C[C@H](OC)[C@H]([C@@H](O7)C)O)C
M112	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M113	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C
M114	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C
M115	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C
M116	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)=O)OC)OC)OC)C
M117	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5=O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C
M118	CC(C(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C)O
M119	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C
M120	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)O)OC)OC)C
M121	CCC(C)C1C(CC(C2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M122	CCC(C)C1C(CCC2(O1)C(C3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M123	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3C(C(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M124	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M125	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6C(C(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)C
M126	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7C(C(C(C(O7)C)O)OC)O)OC)OC)C
M127	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C6C(C5O)(C)O6)C(=O)O3)O)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)OC)C
M128	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C4C(C=C5COC6C5(C(C=C(C6O)C)C(=O)O3)O)O4)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)OC)C
M129	CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC4C(C(C(C=CC=C5COC6C5(C(C=C(C6O)C)C(=O)O3)O)C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)(C)O4)C
M130	C(CC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)OC)O
M131	CCC(CO)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)OC)C

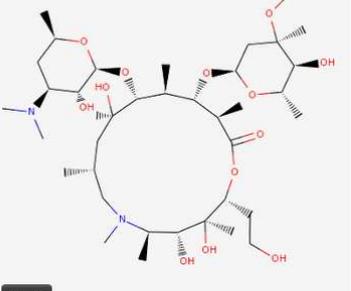
M132	<chem>C=CC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M133	<chem>CCC(=C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M134	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M135	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)CO)C</chem>
M136	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)C(C=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O)C</chem>
M137	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M138	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M139	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M140	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)(C)O</chem>
M141	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)(C)O)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M142	<chem>CCC(C)(C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O</chem>
M143	<chem>CCC(C)(C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)O</chem>
M144	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)CO</chem>
M145	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)CO)C</chem>
M146	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)CO)O)OC)OC)C)C</chem>
M147	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)CO)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M148	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)CO)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
M149	<chem>CCC(C)C1C(CCC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)CO)C(=O)O3)O)C)OC6CC(C(C(O6)C)OC7CC(C(C(O7)C)O)OC)OC)C)C</chem>
Nitazoxanida	<chem>S1C(NC(=O)C=2C(OC(=O)C)=CC=CC2)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>
M150	<chem>S1C(N(C(=O)C=2C(OC(=O)C)=CC=CC2)O)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>
M151	<chem>S1C(NC(=O)C=2C(OC(=O)C)=CC=CC2O)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>
M152	<chem>S1C(NC(=O)C=2C(OC(=O)C)=CC(=CC2)O)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>
M153	<chem>S1C(NC(=O)C2=C(OC(=O)C)C3C(C=C2)O3)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>
M154	<chem>S1C(NC(=O)C=2C(OC(=O)CO)=CC=CC2)=NC=C1[N+](([O-])=O</chem>

ANEXO II- Elenco dos produtos de biotransformação mais tóxicos gerados na pesquisa.

Figuras com os resultados de predição de risco toxicológico dos principais produtos de biotransformação *in silico* com o emprego dos softwares Osiris, pkCSM e Lazar.

Figura 2. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Azitromicina gerados com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).





SMILES

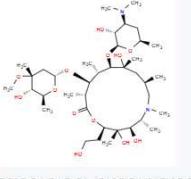
Toxicity	Value	Unit	Category
AMES toxicity	No		Categorical (Yes/No)
Max. tolerated dose (human)	1.232		Numeric (log mg/kg/day)
hERG I inhibitor	No		Categorical (Yes/No)
hERG II inhibitor	No		Categorical (Yes/No)
Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.694		Numeric (mol/kg)
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.274		Numeric (log mg/kg_bw/day)
Hepatotoxicity	Yes		Categorical (Yes/No)
Skin Sensitisation	No		Categorical (Yes/No)
<i>T. Pyriformis</i> toxicity	0.285		Numeric (log ug/L)
Minnow toxicity	6.927		Numeric (log mM)

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	764.995
LogP	0.8731
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	15
#Donors	6

Run another prediction
Back

(B)

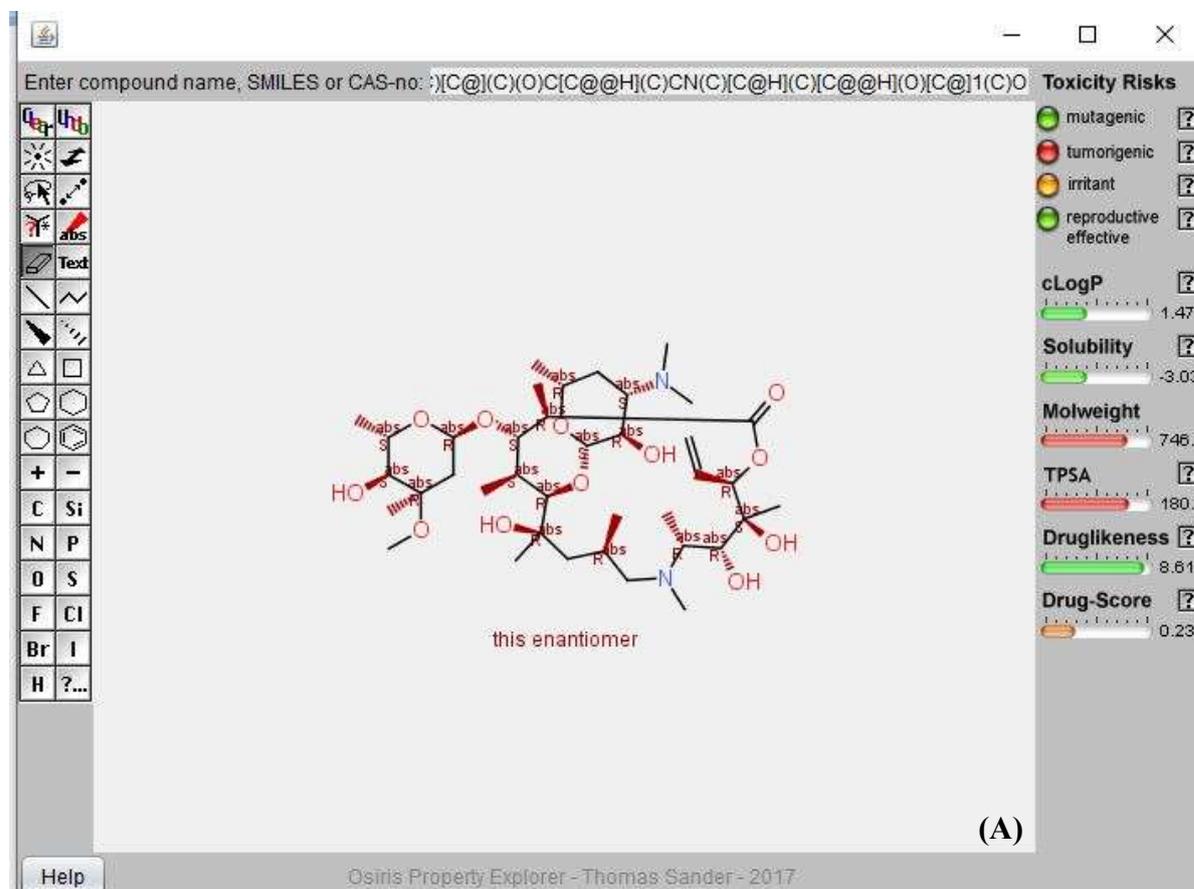


SMILES

Property	Value	Unit	Category
Acute toxicity (Fathead minnow)	Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.		
Blood Brain Barrier Penetration (Human)	Type: Classification		
Prediction:	non-penetrating		
Probability:	0.884		penetrating: 0.0
Confidence:	Lower than bioassay results		
Warnings:	Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction		
Carcinogenicity (Rodents)	Type: Classification		
Prediction:	non-carcinogenic		
Probability:	0.441		carcinogenic: 0.0
Confidence:	Lower than bioassay results		
Warnings:	Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.		
Lowest observed adverse effect level (Rat)	Type: Regression		
Prediction:	0.0604	(mmol/kg_bw/day)	
95% Prediction interval:	46.2	(mg/kg_bw/day)	
Confidence:	0.00163 - 2.23	(mmol/kg_bw/day)	
Warnings:	1.25 - 1710.0	(mg/kg_bw/day)	
Confidence:	Lower than bioassay results		
Warnings:	Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.		
Maximum Recommended Daily Dose (Human)	Type: Regression		
Prediction:	0.058	(mmol/kg_bw/day)	
95% Prediction interval:	44.4	(mg/kg_bw/day)	
Confidence:	0.0107 - 0.314	(mmol/kg_bw/day)	
Warnings:	8.21 - 240.0	(mg/kg_bw/day)	
Confidence:	Similar to bioassay results		
Mutagenicity (Salmonella typhimurium)	Type: Classification		
Prediction:	non-mutagenic		
Probability:	0.884		mutagenic: 0.0
Confidence:	Similar to bioassay results		

(C)

Figura 3. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Azitromicina gerados com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).

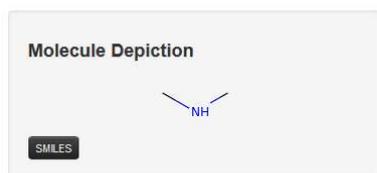


Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	746.98
LogP	1.6767
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	14
#Donors	5

Toxicity	Value	Category
AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Max. tolerated dose (human)	1.259	Numeric (log mg/kg/day)
hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.444	Numeric (mol/kg)
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.989	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
<i>T. Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Minnow toxicity	6.197	Numeric (log mM)

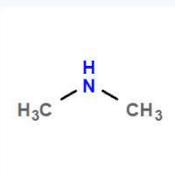
(B)

**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	45.085
LogP	-0.1644
#Rotatable Bonds	0
#Acceptors	1
#Donors	1
Surface Area	20.654

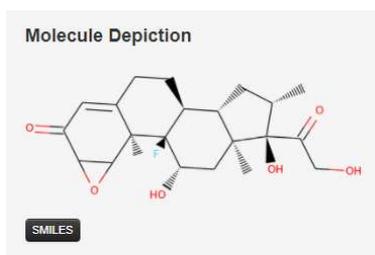
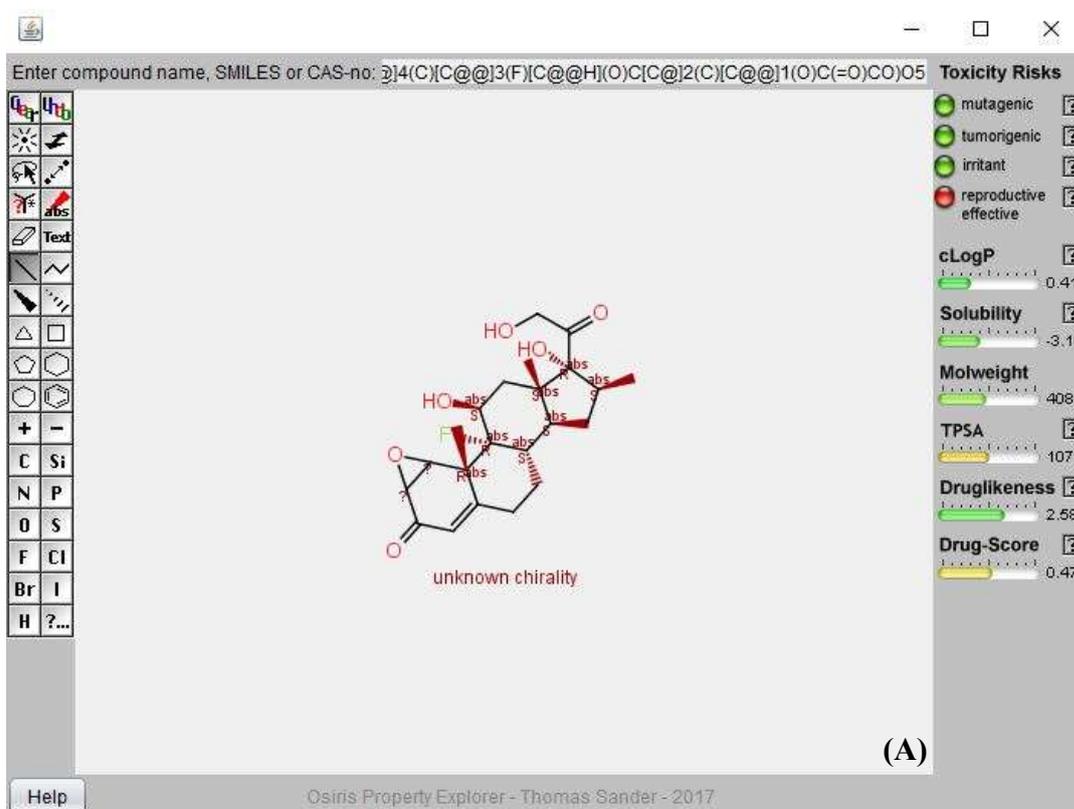
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	1.188	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.202	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.305	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T. Pyriformis</i> toxicity	-1.156	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.94	Numeric (log mM)

(B)**Prediction:**

 <p>CNC</p> <p>PubChem</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow)</p> <p>Warnings:</p> <p>Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human)</p> <p>Warnings:</p> <p>Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents)</p> <p>Warnings:</p> <p>Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat)</p> <p>Warnings:</p> <p>Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human)</p> <p>Warnings:</p> <p>Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium)</p> <p>Info:</p> <p>Substance has been excluded from neighbors, because it is identical with the query substance.</p> <p>Warnings:</p> <p>Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>
---	--	--	--	---	---	---

(C)

Figura 5. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da betametasona de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule properties:

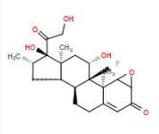
Descriptor	Value
Molecular Weight	408.466
LogP	1.1069
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	6
#Donors	3
Surface Area	168.669

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-0.84	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.831	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.962	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.287	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.547	Numeric (log mM)

Run another prediction

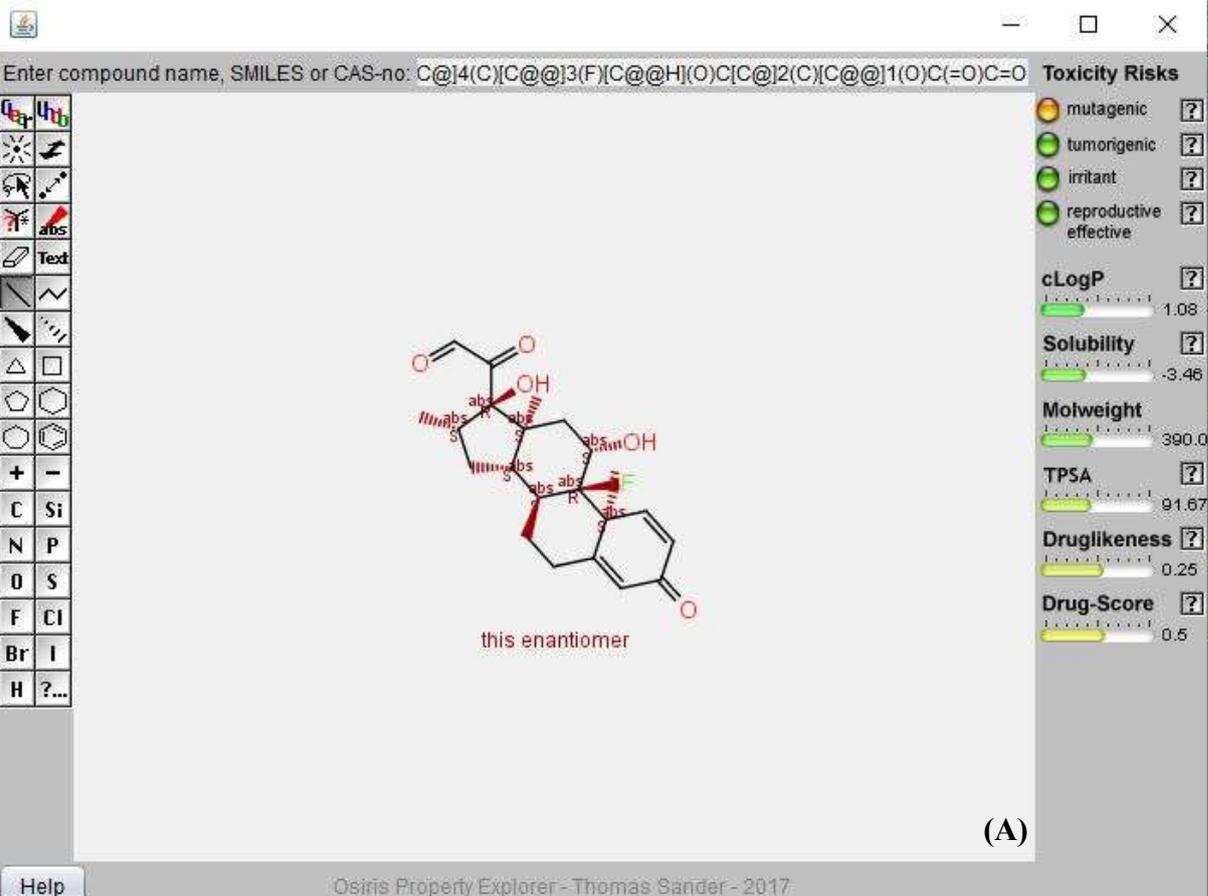
Back

(B)

 <p>OCC(=O)[C@@]1(O)[C@@H] (C)[C@@H]2[C@]1(C)[C@H](O) [C@]11([C@H]2CCC2=CC(=O)C3C([C@]12CO)3)F</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Type: Classification</p> <p>Prediction: ⓘ non-penetrating</p> <p>Probability: ⓘ non-penetrating: 0.269 penetrating: 0.141</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Type: Classification</p> <p>Prediction: ⓘ non-carcinogenic</p> <p>Probability: ⓘ carcinogenic: 0.117 non-carcinogenic: 0.293</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression</p> <p>Prediction: ⓘ 4.94e-05 (mmol/kg-bw/day) 0.0202 (mg/kg_bw/day)</p> <p>95% Prediction interval: ⓘ 4.13e-07 - 0.00591 (mmol/kg-bw/day) 0.000169 - 2.41 (mg/kg_bw/day)</p> <p>Confidence: Similar to bioassay results</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification</p> <p>Prediction: ⓘ non-mutagenic</p> <p>Probability: ⓘ non-mutagenic: 0.43 mutagenic: 0.07</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>
---	--	---	---	---	--	--

(C)

Figura 6. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da betametasona de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Enter compound name, SMILES or CAS-no: C@]4(C)[C@@]3(F)[C@@H](O)C[C@]2(C)[C@@]1(O)C(=O)C=O

Toxicity Risks

- mutagenic ?
- tumorigenic ?
- irritant ?
- reproductive effective ?

cLogP ? 1.08

Solubility ? -3.46

Molweight ? 390.0

TPSA ? 91.67

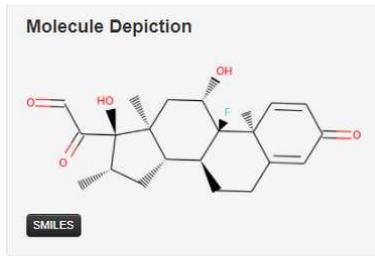
Druglikeness ? 0.25

Drug-Score ? 0.5

this enantiomer

Osiris Property Explorer - Thomas Sander - 2017

(A)



Molecule properties:

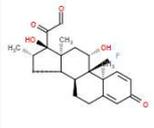
Descriptor	Value
Molecular Weight	390.451
LogP	2.1023
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	5
#Donors	2
Surface Area	163.239

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-0.568	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.183	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.386	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.305	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.026	Numeric (log mM)

Run another prediction

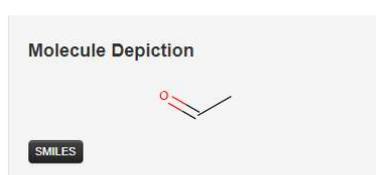
Back

(B)

 <p>O=CC(=O)[C@@]1(O)[C@@H](C)[C@@H]2[C@@]1(C)C[C@@H](O)[C@@]1([C@H]2)C(=O)C=C(C)[C@@]12C)F</p> <p>PubChem</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Type: Classification Prediction: non-carcinogenic Probability: carcinogenic: 0.091 non-carcinogenic: 0.202 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: 0.000342 (mmol/kg-bw/day) 0.133 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: 0.000282 - 0.000414 (mmol/kg-bw/day) 0.11 - 0.162 (mg/kg_bw/day) Confidence: Similar to bioassay results</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: non-mutagenic Probability: non-mutagenic: 0.628 mutagenic: 0.069 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>
---	--	--	--	---	--	---

(C)

Figura 7. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da cloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	44.053
LogP	0.2052
#Rotatable Bonds	0
#Acceptors	1
#Donors	0
Surface Area	19.266

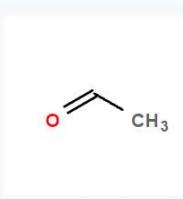
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	1.244	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.035	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.598	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyiformis</i> toxicity	-1.272	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.656	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

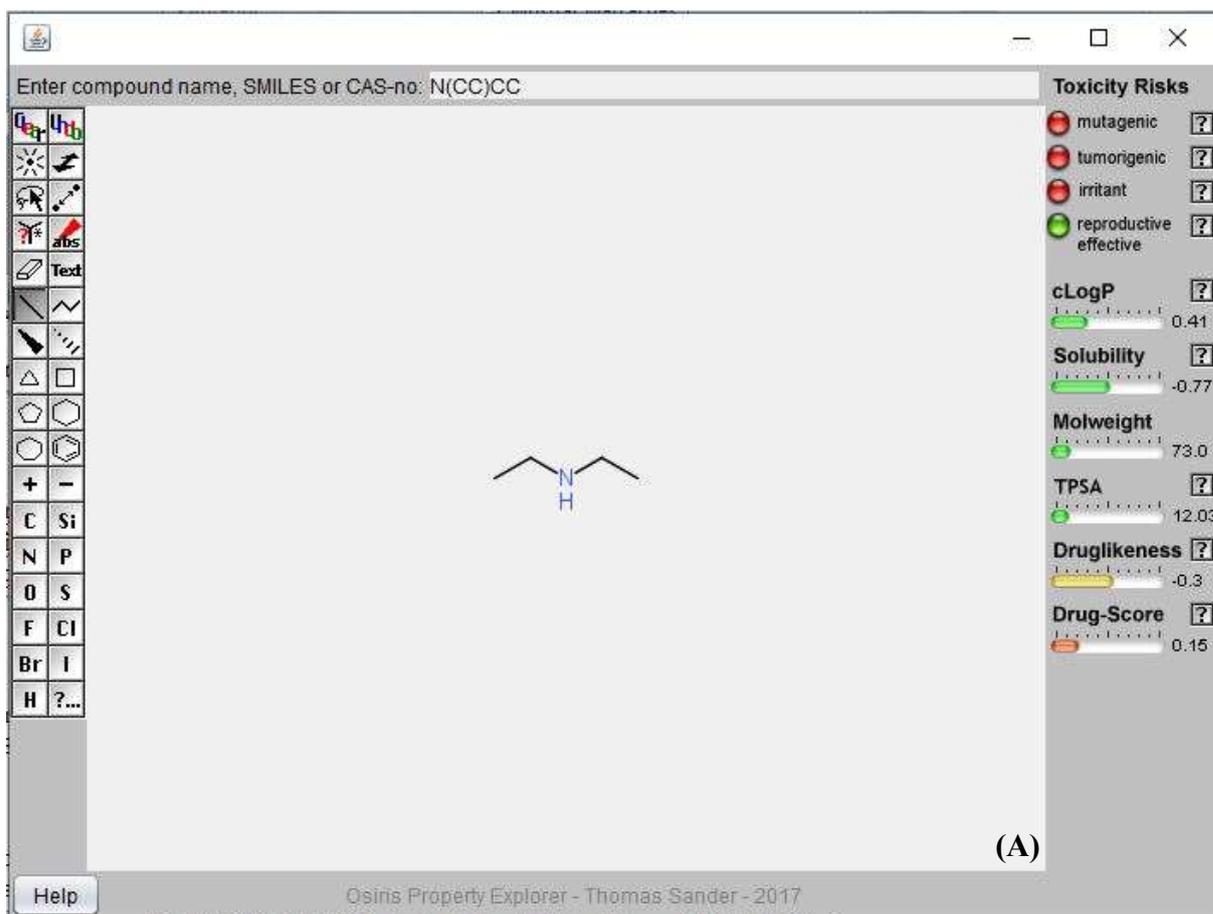
(B)

Prediction:

 <p>CC=O PubChem</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Info: Substance has been excluded from neighbors, because it is identical with the query substance. Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Info: Substance has been excluded from neighbors, because it is identical with the query substance. Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Info: Substance has been excluded from neighbors, because it is identical with the query substance. Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>
---	---	--	---	---	---	---

(C)

Figura 8. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da cloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Enter compound name, SMILES or CAS-no: N(CC)CC

Toxicity Risks

- mutagenic [?]
- tumorigenic [?]
- irritant [?]
- reproductive effective [?]

cLogP [?] 0.41

Solubility [?] -0.77

Molweight [?] 73.0

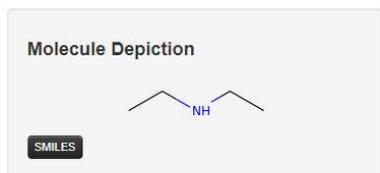
TPSA [?] 12.03

Druglikeness [?] -0.3

Drug-Score [?] 0.15

Osiris Property Explorer - Thomas Sander - 2017

(A)



Molecule properties:

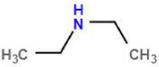
Descriptor	Value
Molecular Weight	73.139
LogP	0.6158
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	1
#Donors	1
Surface Area	33.384

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.995	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.196	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.417	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	-0.779	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.609	Numeric (log mM)

Run another prediction

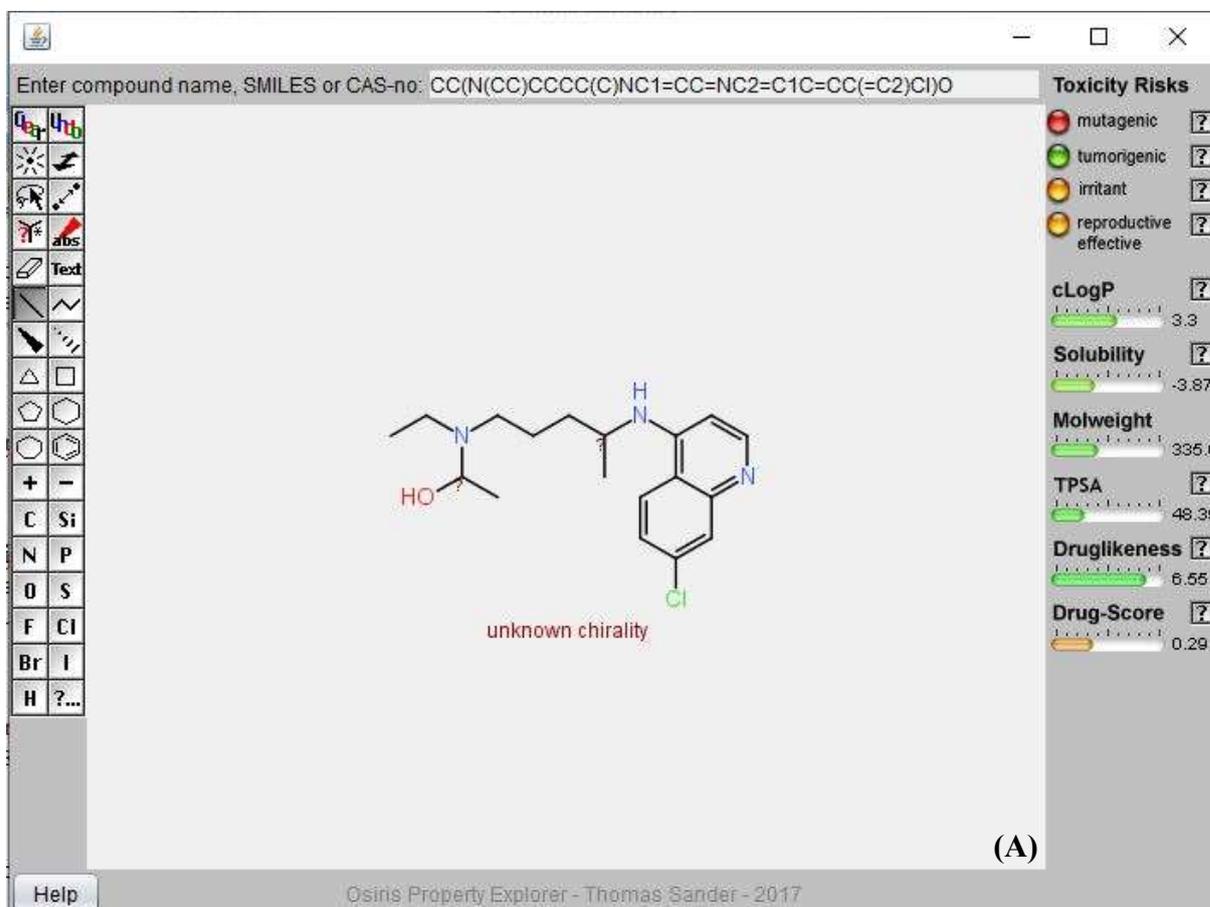
Back

(B)

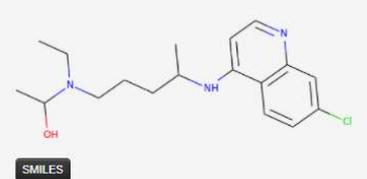
 <p>CCNCC</p> <p>PubChem</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow)</p> <p>Type: Regression</p> <p>This compound was part of the training dataset. All information from this compound was removed from the training data before the prediction, to obtain unbiased results.</p> <p>Measured activity: 11.7 (mmol/l) 856.0 (mg/kg_bw/day)</p> <p>Prediction: ⓘ 7.48 (mmol/l) 547.0 (mg/kg_bw/day)</p> <p>95% Prediction interval: ⓘ 0.046 - 1220.0 (mmol/l) 3.36 - 88900.0 (mg/kg_bw/day)</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human)</p> <p>Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents)</p> <p>Type: Classification</p> <p>Prediction: ⓘ carcinogenic</p> <p>Probability: ⓘ carcinogenic: 0.125 non-carcinogenic: 0.125</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat)</p> <p>Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human)</p> <p>Type: Regression</p> <p>Prediction: ⓘ 0.0661 (mmol/kg_bw/day) 4.83 (mg/kg_bw/day)</p> <p>95% Prediction interval: ⓘ --</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Insufficient number of neighbors (2) for regression model, using weighted average of similar substances (no prediction interval available).</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium)</p> <p>Type: Classification</p> <p>This compound was part of the training dataset. All information from this compound was removed from the training data before the prediction, to obtain unbiased results.</p> <p>Measured activity: non-mutagenic</p> <p>Prediction: ⓘ non-mutagenic</p> <p>Probability: ⓘ non-mutagenic: 0.456 mutagenic: 0.0445</p> <p>Confidence: Lower than bioassay results</p> <p>Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>
---	--	---	--	--	---	---

(C)

Figura 9. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da hidroxicloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule Depiction



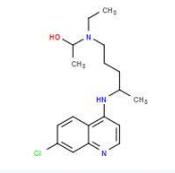
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	335.879
LogP	4.129
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	4
#Donors	2
Surface Area	143.024

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.143	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.516	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.379	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	1.081	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.354	Numeric (log mM)

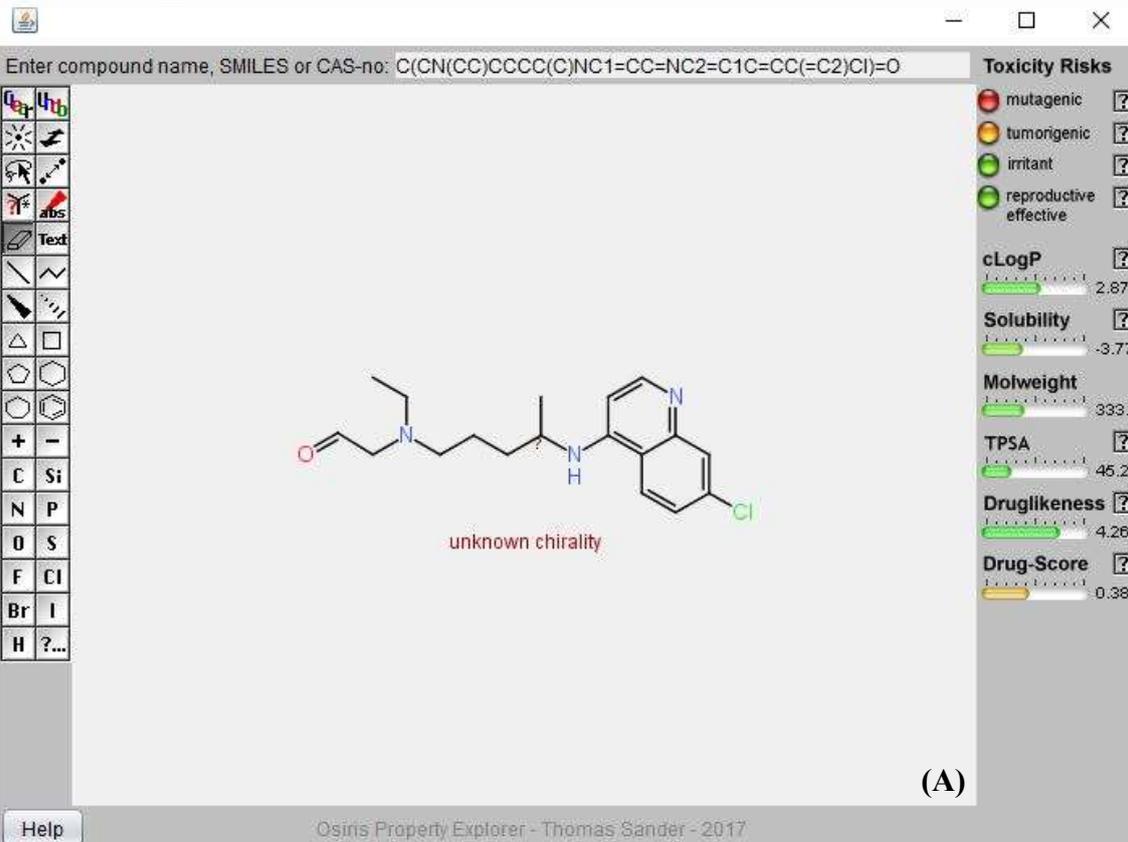
Run another prediction Back

(B)

 <p>CCN(C(O)C)CCCC(NC1ccnc2c1ccc(c2)Cl)C</p> <p>PubChem</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: 0.0142 (mmol/kg-bw/day) 4.78 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: 0.00248 - 0.0819 (mmol/kg-bw/day) 0.832 - 27.5 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: mutagenic Probability: 0.792 non-mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results</p>
--	--	--	--	---	--	--

(C)

Figura 10. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da hidroxilcloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Enter compound name, SMILES or CAS-no: C(CN(CC)CCCC(C)NC1=CC=NC2=C1C=CC(=C2)Cl)=O

Toxicity Risks

- mutagenic
- tumorigenic
- irritant
- reproductive effective

cLogP: 2.67

Solubility: -3.77

Molweight: 333.0

TPSA: 45.23

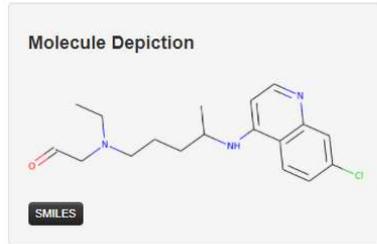
Druglikeness: 4.26

Drug-Score: 0.38

unknown chirality

Osiris Property Explorer - Thomas Sander - 2017

(A)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	333.863
LogP	3.9896
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	4
#Donors	1
Surface Area	142.392

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.148	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.724	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.497	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyiformis</i> toxicity	1.304	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.125	Numeric (log mM)

Run another prediction

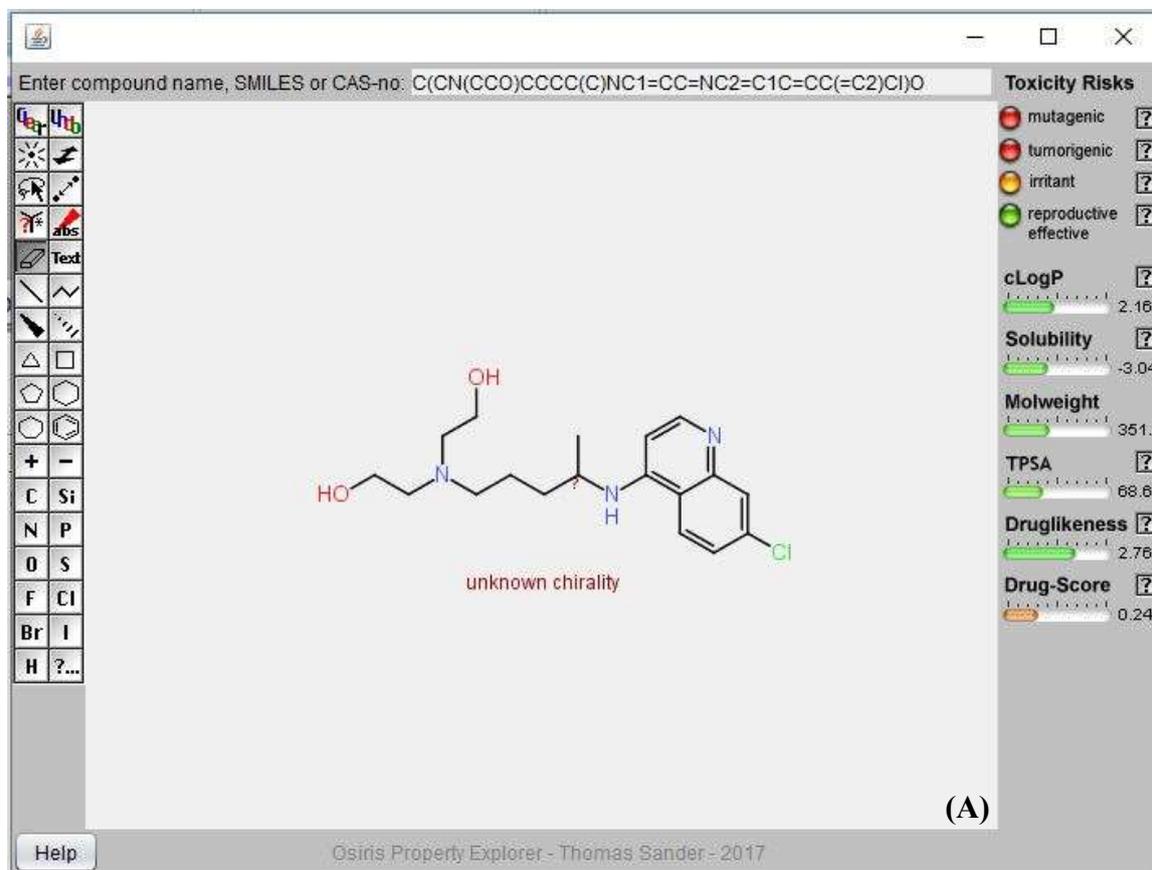
Back

(B)

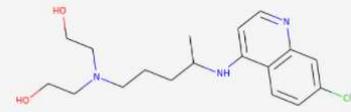
<p>O=CCN(CCCC(Nc1ccnc2c1ccc(c2)Cl)C)CC</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: ⓘ 0.0132 (mmol/kg-bw/day) 4.42 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: ⓘ 0.00121 - 0.145 (mmol/kg-bw/day) 0.405 - 48.3 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: ⓘ mutagenic Probability: ⓘ mutagenic: 0.792 non-mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results</p>
--	--	--	--	---	---	---

(C)

Figura 11. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da hidroxicloroquina de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule Depiction



SMILES

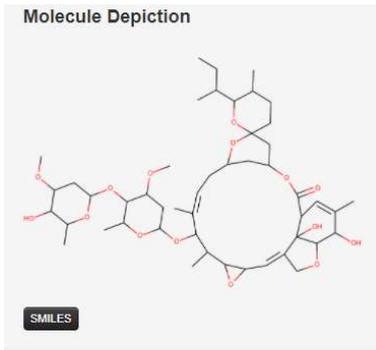
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	351.878
LogP	2.7554
#Rotatable Bonds	10
#Acceptors	5
#Donors	3
Surface Area	147.819

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.184	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.268	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.641	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.674	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.366	Numeric (log mM)

Run another prediction Back

(B)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	891.105
LogP	4.8126
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	15
#Donors	3
Surface Area	372.569

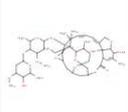
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.342	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	4.086	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.982	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	5.351	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

(B)

Prediction:



COC1CC(O)C(C1OC1CC(O)C(C1O)C)OC1C(C)C=CC=C2COC3C2(O)C(C=C(C3O)C)C=O)OC2CC(C)C3C1(C)O3)OC1C2(C)CCC(C1O)C(C)C)C

Acute toxicity (Fathead minnow)
Warnings:
 Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.

Blood Brain Barrier Penetration (Human)
Warnings:
 Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set. (Threshold: 0.2).

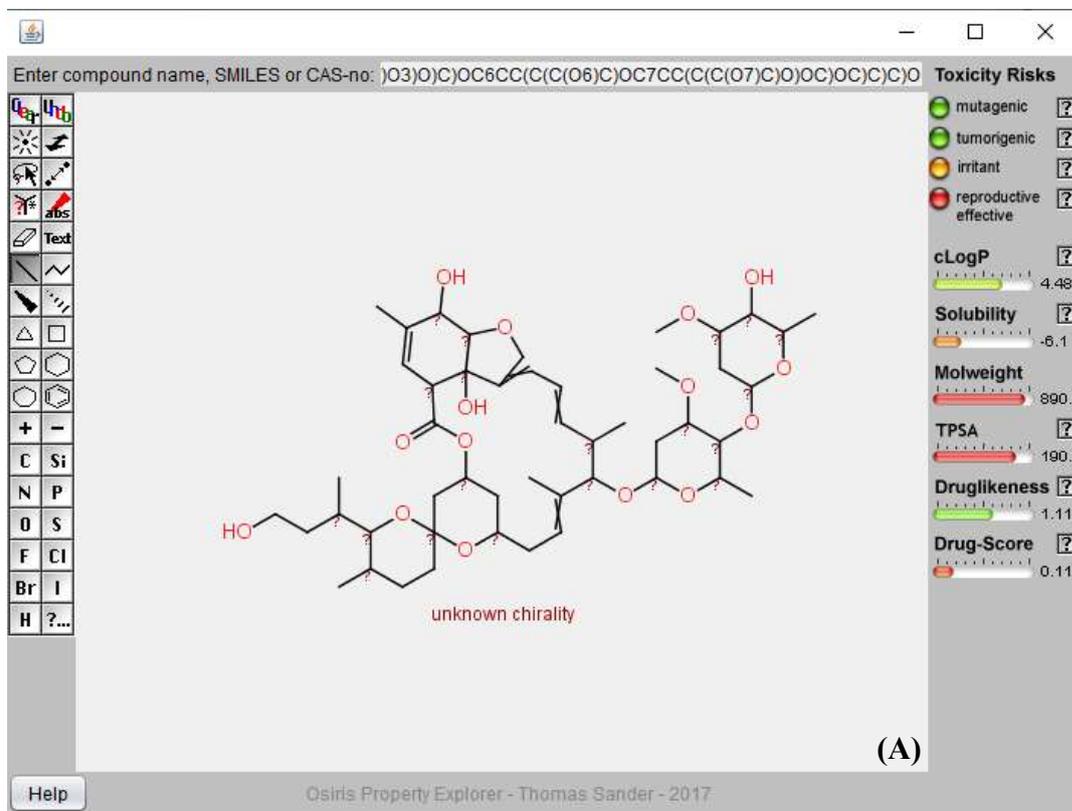
Carcinogenicity (Rodents)
Type: Classification
Prediction: non-carcinogenic
Probability: non-carcinogenic: 0.247
 carcinogenic: 0.0
Confidence:
 Lower than bioassay results
Warnings:
 Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.

Maximum Recommended Daily Dose (Human)
Type: Regression
Prediction: 0.000416 (mmol/kg_bw/day)
 0.371 (mg/kg_bw/day)
95% Prediction Interval: 1.91e-05 - 0.00907 (mmol/kg_bw/day)
 0.017 - 8.08 (mg/kg_bw/day)
Confidence:
 Lower than bioassay results
Warnings:
 Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.

Mutagenicity (Salmonella typhimurium)
Type: Classification
Prediction: non-mutagenic
Probability: non-mutagenic: 0.638
 mutagenic: 0.0
Confidence:
 Similar to bioassay results

(C)

Figura 13. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Ivermectina B1a de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule Depiction

SMILES

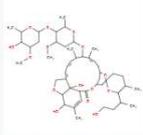
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	891.105
LogP	4.5738
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	15
#Donors	4
Surface Area	372.566

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.343	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.148	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.827	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	5.404	Numeric (log mM)

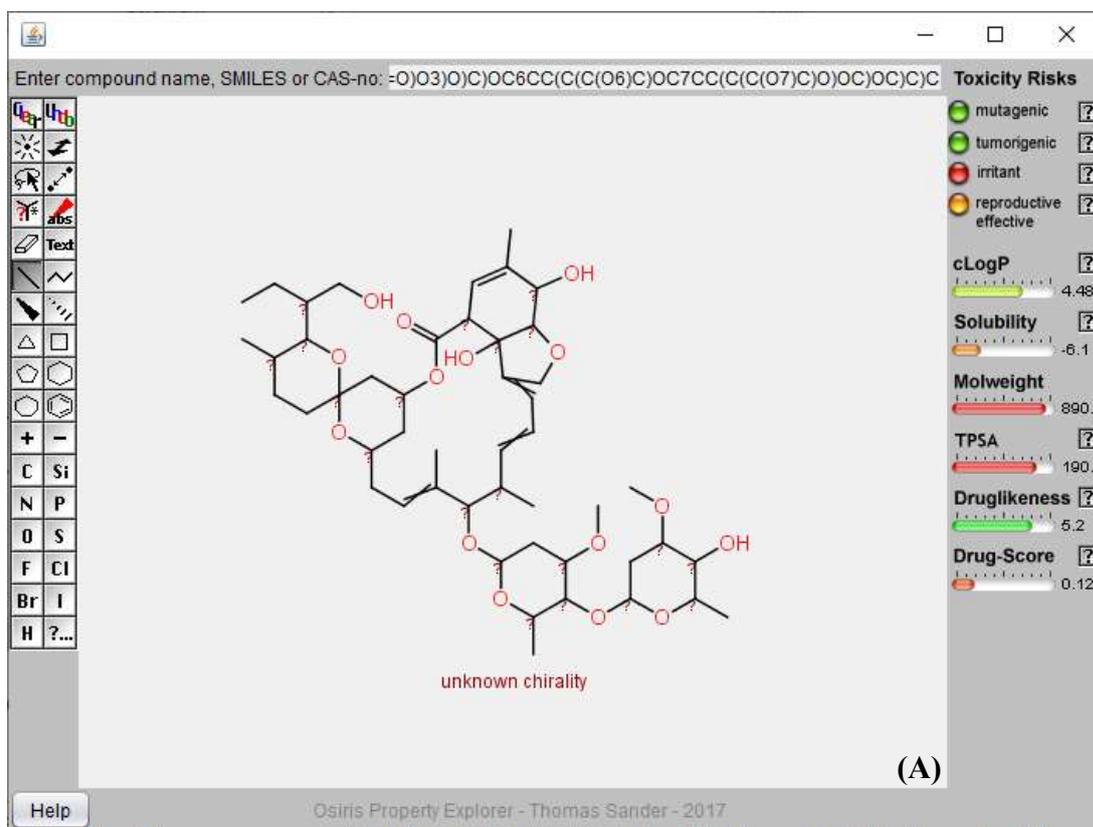
Run another prediction Back

(B)

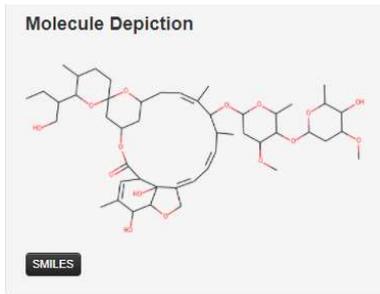
Prediction:		Acute toxicity (Fathead minnow)	Blood Brain Barrier Penetration (Human)	Carcinogenicity (Rodents)	Maximum Recommended Daily Dose (Human)	Mutagenicity (Salmonella typhimurium)
	<chem>OCCCC1OC2(CCC1C)OC1CC=C(C(C)C(OC3CC(OC)C(C)O3)C)OC3CC(OC)C(C)O3)C)C=C=C3C4C(C(=O)OC(C2)C1)C=C(C(C)C4OC3)O)O)C</chem>	Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.	Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).	Type: Classification Prediction: non-carcinogenic Probability: 0.22 non-carcinogenic; 0.0 carcinogenic Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.	Type: Regression Prediction: 0.000336 (mmol/kg-bw/day) 95% Prediction interval: 0.3 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.	Type: Classification Prediction: non-mutagenic Probability: 0.0 non-mutagenic; 0.709 mutagenic Confidence: Similar to bioassay results

(C)

Figura 14. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Ivermectina B1b de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



(A)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	891.105
LogP	4.5738
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	15
#Donors	4
Surface Area	372.566

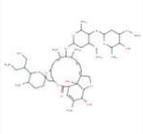
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.368	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.37	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.958	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	6.005	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

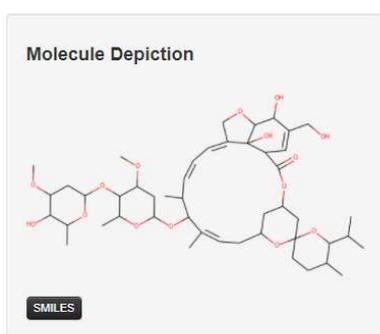
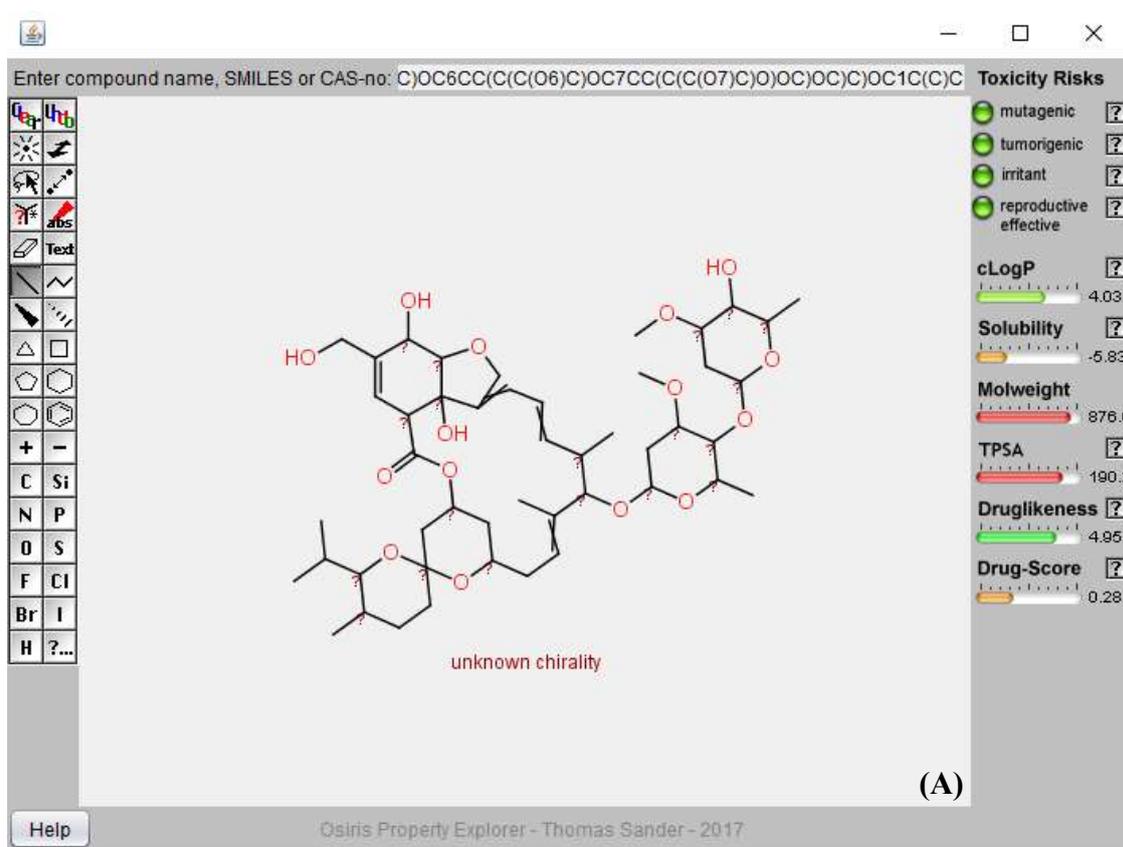
(B)

Prediction:

 <p>COC1CC(OC2C(C)C=CC=C3COC4C3(O)C(C=C(C4O)C)=O)OC3CC(CC=C2C)OC2(C3)CCC(C(O)2)C(CO)C)OC(C1OC1CC(OC)C(C(O)1)C)O)C</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: 0.000369 (mmol/kg-bw/day) 0.328 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: 6.98e-06 - 0.0195 (mmol/kg-bw/day) 0.00622 - 17.4 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: non-mutagenic Probability: non-mutagenic: 0.745 mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results</p>
---	--	--	--	--	---

(C)

Figura 15. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Ivermectina B1b de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	877.078
LogP	4.1837
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	15
#Donors	4
Surface Area	366.201

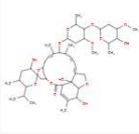
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.498	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.793	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.509	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyiformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	5.216	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

(B)

Prediction:



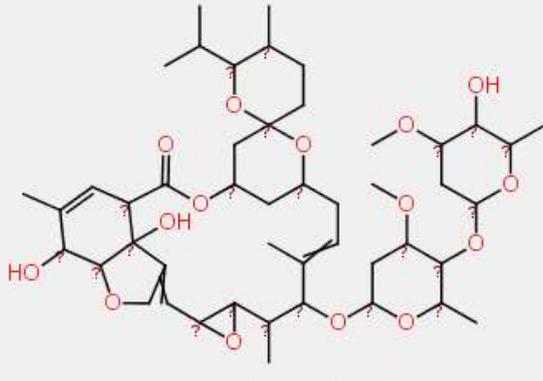
COC1CC(OC(C1OC1CC(OC)C(C(O1)C)O)OC1C(C)C=CC=C2COC3C2(O)C(C=C(C3O)C)C(=O)OC2CC(C=C1C)OC1(C2)OC(C(C)C)C(CO1)C

Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.	Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).	Carcinogenicity (Rodents) Type: Classification Prediction: non-carcinogenic Probability: non-carcinogenic: 0.225 carcinogenic: 0.0 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.	Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: 0.000517 (mmol/kg-bw/day) 0.454 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: 2.77e-05 - 0.00966 (mmol/kg-bw/day) 0.0243 - 8.48 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.	Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: non-mutagenic Probability: non-mutagenic: 0.736 mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results
---	---	--	--	---

(C)

Figura 16. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Ivermectina B1b de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).

Enter compound name, SMILES or CAS-no: C)OC7CC(C(C(O7)C)OC8CC(C(C(O8)C)O)OC)OC)OC1C(C)C



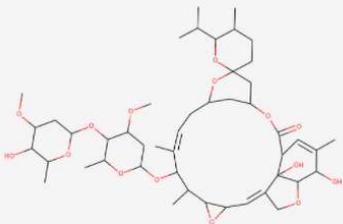
unknown chirality

Toxicity Risks
 mutagenic
 tumorigenic
 irritant
 reproductive effective
cLogP: 3.83
Solubility: -6.25
Molweight: 876.0
TPSA: 182.5
Druglikeness: 4.31
Drug-Score: 0.16

(A)

Osiris Property Explorer - Thomas Sander - 2017

Molecule Depiction



SMILES

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.528	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	4.165	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.191	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>t</i> Pyrimis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	4.804	Numeric (log mM)

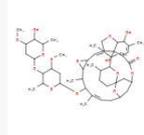
[Run another prediction](#)
[Back](#)

(B)

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	877.078
LogP	4.4225
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	15
#Donors	3
Surface Area	366.204

Prediction:

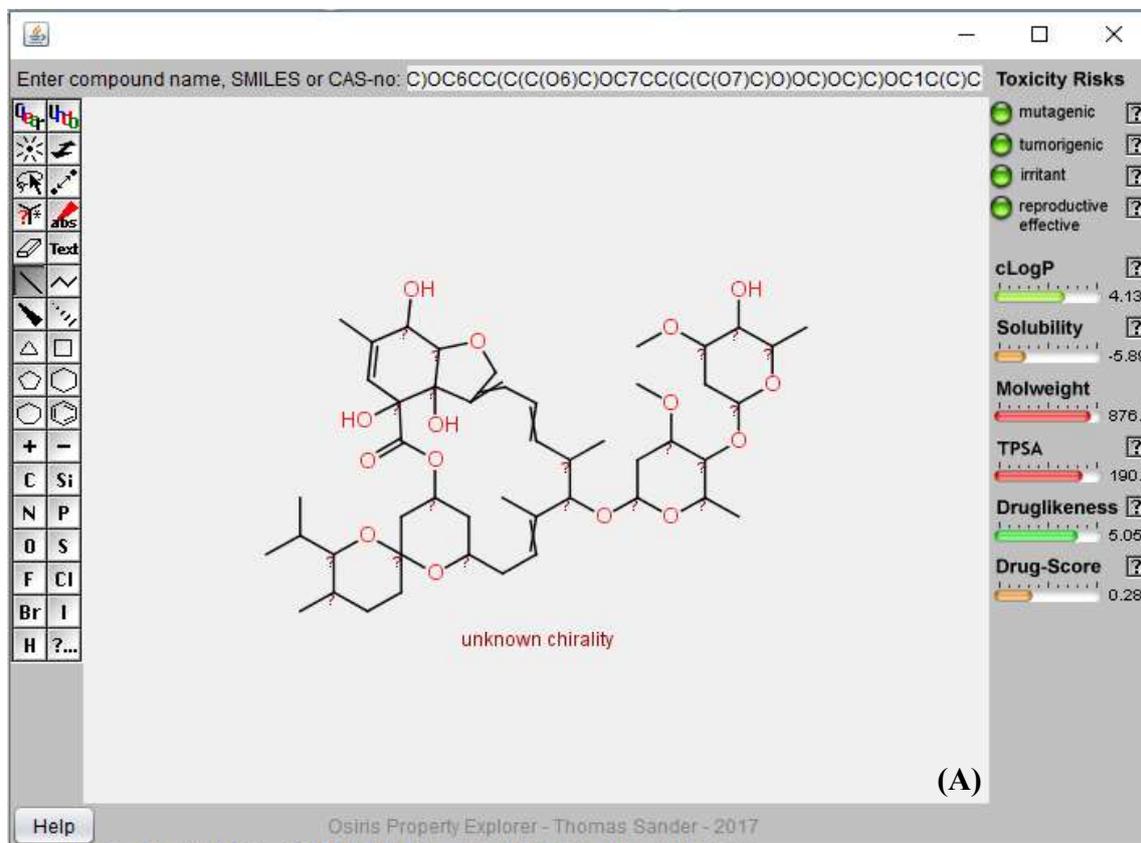


COC1CC(OC(C1OC1CC(OC(C(O1)C)O)C)OC1C(=CCC2CC(OC(=O)C3C4(C(=CC5C(C1C)O5)COC4C(C(=C3)C)O)O)CC1(O2)CCC(C(O1)C(C)C)C

Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.	Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.	Carcinogenicity (Rodents) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).	Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: 0.000499 (mmol/kg-bw/day) 0.437 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: 1.81e-05 - 0.0137 (mmol/kg-bw/day) 0.0159 - 12.1 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.	Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: non-mutagenic Probability: 0.542 non-mutagenic: 0.542 mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results
---	---	---	---	---

(C)

Figura 17. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Ivermectina B1b de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule Depiction

SMILES

Molecule properties:

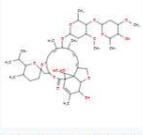
Descriptor	Value
Molecular Weight	877.078
LogP	4.3262
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	15
#Donors	4
Surface Area	366.201

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-1.536	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.775	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.337	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	5.298	Numeric (log mM)

[Run another prediction](#)
[Back](#)

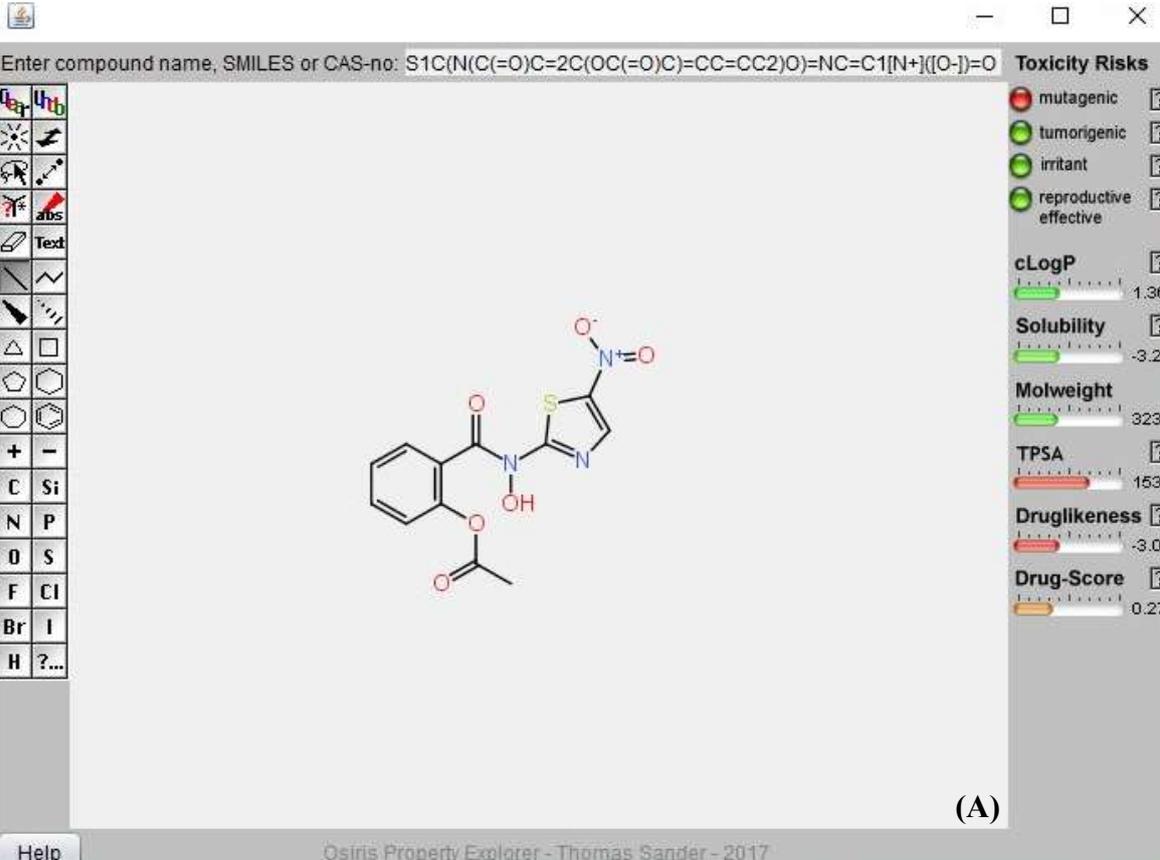
(B)

Prediction:

 <p>COC1CC(OC(C1OC1CC(OC(C(O1)C)O)C)OC1C(C)C=CC=C2COC3C2(O)C(O)(C=C(C3O)C)C(=O)OC2CC(C=C1C)OC1(C2)CCC(C(O1)C)C)C</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Type: Classification Prediction: ● non-carcinogenic Probability: ● non-carcinogenic: 0.207 carcinogenic: 0.0 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: ● 0.000456 (mmol/kg-bw/day) 0.4 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: ● 1.68e-05 - 0.0124 (mmol/kg-bw/day) 0.0147 - 10.9 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: ● non-mutagenic Probability: ● non-mutagenic: 0.603 mutagenic: 0.0 Confidence: Similar to bioassay results</p>
---	--	--	---	--	---

(C)

Figura 18. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Nitazoxanida de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



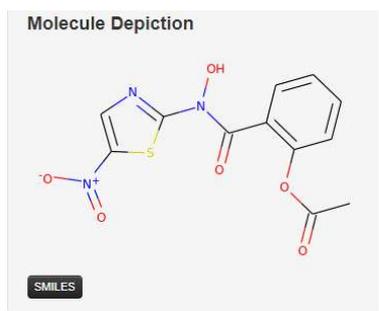
Enter compound name, SMILES or CAS-no: S1C(N(C(=O)C=2C(OC(=O)C)=CC=CC2)O)=NC=C1[N+]([O-])=O

Toxicity Risks

- mutagenic ● ?
- tumorigenic ● ?
- irritant ● ?
- reproductive effective ● ?
- cLogP ● 1.36
- Solubility ● -3.26
- Molweight ● 323.0
- TPSA ● 153.0
- Druglikeness ● -3.09
- Drug-Score ● 0.27

Osiris Property Explorer - Thomas Sander - 2017

(A)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	323.286
LogP	2.0126
#Rotatable Bonds	4
#Acceptors	8
#Donors	1
Surface Area	127.041

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.794	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.38	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.299	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.293	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.03	Numeric (log mM)

Run another prediction

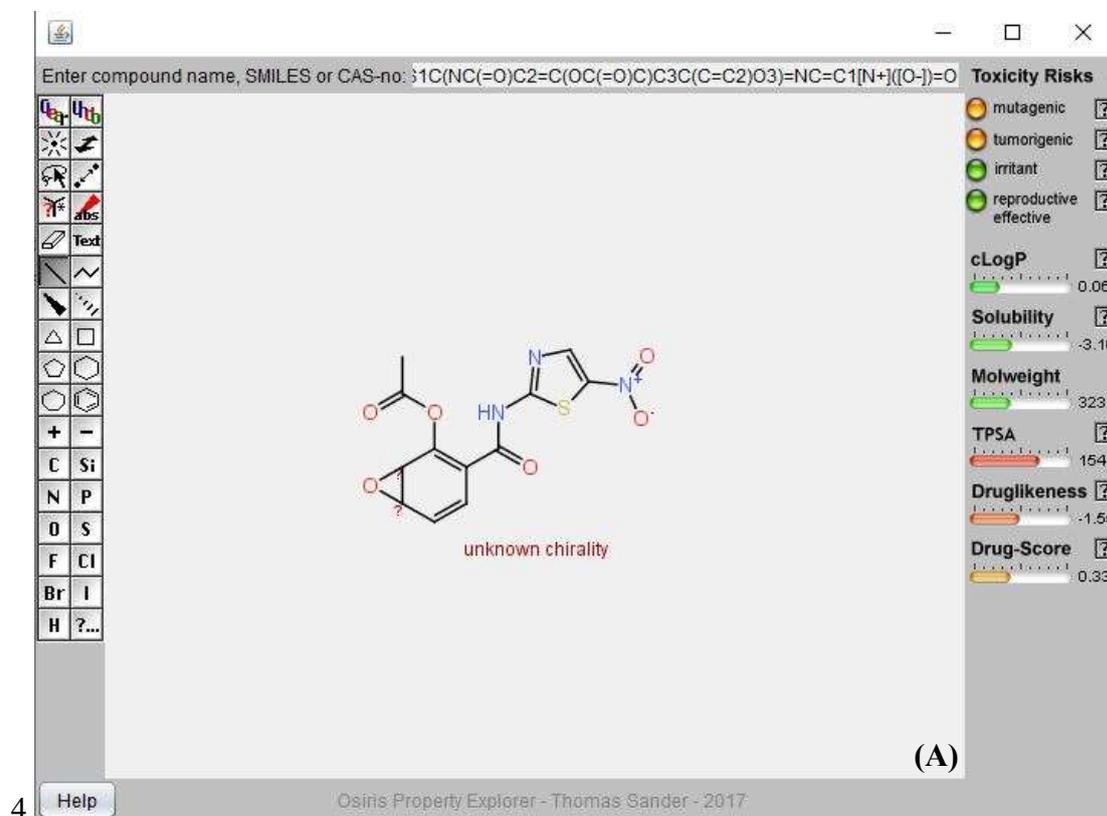
Back

(B)

	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Type: Classification Prediction: ? carcinogenic Probability: ? carcinogenic: 0.191 non-carcinogenic: 0.142 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Type: Regression Prediction: ? 0.189 (mmol/kg-bw/day) 61.1 (mg/kg_bw/day) 95% Prediction interval: ? 0.000494 - 72.1 (mmol/kg-bw/day) 0.16 - 23300.0 (mg/kg_bw/day) Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: ? mutagenic Probability: ? mutagenic: 0.193 non-mutagenic: 0.14 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>
<p>CC(=O)Oc1cccc1C(=O)N(c1ncc(s1)[N+](=O)[O-])O</p>						

(C)

Figura 19. Quadros com os resultados de predição de risco toxicológico de produto de biotransformação *in silico* da Nitazoxanida de maior toxicidade gerado com o emprego dos softwares Osiris (A), pkCSM (B) e Lazar (C).



Molecule Depiction

SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	323.286
LogP	1.1442
#Rotatable Bonds	4
#Acceptors	8
#Donors	1
Surface Area	126.938

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.416	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.365	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.415	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.468	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.359	Numeric (log mM)

Run another prediction Back

(B)

 <p>CC(=O)OC1=C(C=CC2C1O2)C(=O)Nc1ncc(s1) [N+](=O)[O-]</p>	<p>Acute toxicity (Fathead minnow) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Blood Brain Barrier Penetration (Human) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Carcinogenicity (Rodents) Warnings: Cannot create prediction: Only one similar compound for threshold 0.2 in the training set (Threshold: 0.2).</p>	<p>Lowest observed adverse effect level (Rat) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Maximum Recommended Daily Dose (Human) Warnings: Could not find similar substances for threshold 0.2 with experimental data in the training dataset.</p>	<p>Mutagenicity (Salmonella typhimurium) Type: Classification Prediction: i mutagenic Probability: i mutagenic: 0.246 non-mutagenic: 0.04 Confidence: Lower than bioassay results Warnings: Similarity threshold 0.2 < 0.5, prediction may be out of applicability domain.</p>
---	--	--	--	---	---	---

(C)